

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 6, Número 2, marzo 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

- A - Índice de Masa Corporal Materno y su Asociación con la Vía de Resolución del Embarazo y el Resultado Perinatal**
Fred Morgan Ortiz, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Uso de un Calculador Automatizado de Bolos de Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 1 Tratados con Múltiples Aplicaciones Diarias de Insulina: *BolusCal*, un Estudio Piloto Aleatorizado y Controlado**
Schmidt S, Meldgaard M, Nørgaard K y colaboradores
Diabetes Care 35(5):984-990, May 2012..... 11
- 2 - Terapia Autóloga con Células Madre en la Terapia de las Lesiones Crónicas Inducidas por Isquemia en Pacientes con Pie Diabético**
Kirana S, Stratmann B, Tschöepe D
International Journal of Clinical Practice 66(4):384-393, Abr 2012..... 12
- 3 - Características de la Resistencia a la Insulina en el Hígado y Músculo Esquelético, Únicas de la Diabetes Tipo 1**
Bergman B, Howard D, Rewers M y col.
International Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(5):1663-1672, May 2012..... 14
- 4 - Los Autoanticuerpos Preexistentes Predicen la Eficacia de la Insulina Oral para Inducir la Remisión de la Diabetes Autoinmune en Combinación con los Anticuerpos contra el CD3**
Mamchak A, Manenkova Y, Bresson D y colaboradores
Diabetes 61(6):1490-1499, Jun 2012..... 16
- 5 - El Significado de la Insulina para los Inmigrantes Hispanos con Diabetes Tipo 2 y sus Familias**
Hu J, Amirehsani K, Wallace D, Letvak S
Diabetes Educator 38(2):263-270, Mar 2012..... 19
- 6 - Aplicación del *Mastery of Stress Instrument* en los Cuidadores de Niños con Reciente Diagnóstico de Diabetes Tipo 1: Identificación de la Necesidad de Mayores Intervenciones**
Beck J, Lewis T, Copeland K y colaboradores
Diabetes Educator 38(2):280-288, Mar 2012..... 21

Novedades seleccionadas

- 7 - Vinculan las Metaloproteinasas con los Síndromes de Limitación de la Motilidad Articular en Pacientes Diabéticos**
Kaminska-Winciorek G, Deja G, Polanska J, Jarosz-Chobot P
International Journal of Clinical Practice 66(4):374-377, Abr 2012..... 23
- 8 - Debaten el Papel Patogénico de la Infección por Enterovirus en el Embarazo en Relación con la Diabetes Tipo 1 en los Descendientes**
Viskari H, Knip M, Heikki H y colaboradores
Diabetes Care 35(6):1328-1332, Jun 2012..... 23
- 9 - Analizan los Requerimientos de Insulina en las Pacientes con Diabetes Tipo 1 con un Embarazo Gemelar**
Callesen N, Ringholm L, Mathiesen E y colaboradores
Diabetes Care 35(6):1246-1248, Jun 2012..... 24

Contacto directo..... 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 26

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Diabetes, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	4
Atención Primaria.....	A, 1, 4, 6-9
Bioquímica.....	3, 4, 7
Cardiología.....	2, 3
Cirugía.....	2
Diagnóstico por Imágenes.....	3
Diagnóstico por Laboratorio.....	3, 4, 7, 8
Educación Médica.....	5, 6
Endocrinología y Metabolismo.....	A, 1, 3-6, 8, 9
Enfermería.....	1
Epidemiología.....	A, 4, 5
Farmacología.....	4, 9
Fisiatría.....	7
Infectología.....	8
Inmunología.....	4
Medicina Familiar.....	A, 1, 3, 6, 8, 9
Medicina Farmacéutica.....	2, 4
Medicina Interna.....	A, 1, 3, 4
Medicina Reproductiva.....	A
Nefrología y Medio Interno.....	3
Nutrición.....	A, 1, 3
Obstetricia y Ginecología.....	A, 8, 9
Ortopedia y Traumatología.....	7
Pediatría.....	4, 6-8
Salud Mental.....	6
Salud Pública.....	A, 5
Trasplantes.....	4





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo
Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael
Castro del Olmo, Marcelo Corti,
Carlos Crespo, Reinaldo Chacón,
Juan C. Chachques, Blanca Diez,
Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut,
Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco,
Germán Falke, Juan Gagliardi,
J.G. de la Garza, Estela Giménez,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Miguel A. Largaia,
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Carlos Mautalén,
Pablo Mazure†, José María Méndez
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Eduardo Pro,
María Esther Río de Gómez del
Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez,
Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando
Silberman, Artun Tchoulajman,
Norberto Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi,
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430. (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.salud.com

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el
depósito que establece la ley N°
11.723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de
los autores que han redactado
los artículos originales. En virtud
de que este material ha sido
intelectualmente compuesto por sus
autores exclusivamente, los editores
y patrocinantes no son responsables
por la exactitud, precisión y vigencia
científica de la información, opiniones
y conclusiones expresadas en su
contenido. Trabajos Distinguidos/
Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por
la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica. Prohibida
la reproducción total o parcial
por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información
Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Comité de expertos

(en actualización)

Carlos Allami
Marta Barontini,
Oscar Bruno,
Enzo Eugenio Devoto Conessa,
Mirtha Guitelman,
Mauricio Jadzinsky,
Oscar Levalle,
Mirta Beatriz Miras,

Hugo Niepomniszcze,
Oswaldo Obregon Abenante,
Patricia Otero,
Eduardo Pusiol,
Maximino Ruiz,
Ariel Sánchez,
Isaac Sinay.

Fuentes científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Medicine
Annales d'Endocrinology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Atherosclerosis
BMC Endocrine Disorders
Boletín Médico del Hospital Infantil de México
British Journal of Nutrition
British Journal of Obstetrics
and Gynaecology (BJOG)
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Ceylon Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Diabetes
Clinical Endocrinology
Clinical Geriatrics
Clinical Nutrition
Clinical Therapeutics
Diabetes
Diabetes Care
Diabetes Educator
Diabetes Reviews
Diabetes, Nutrition & Metabolism
Diabetes, Obesity and Metabolism
Diabetic Medicine
Diabetologia
Digestive and Liver Disease
Drugs
Drugs & Aging
Eating and Weight Disorders
Ecology of Food and Nutrition
Endocrine Reviews
Endocrinology
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology
and Reproductive Biology
Fertility and Sterility
Gynecological Endocrinology
Hypertension
International Journal of Fertility

International Journal of Obesity
Journal of Applied Physiology
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endocrinological Investigation
Journal of Endocrinology and Metabolism
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Nutrition
Journal of Nutrition, Health and Aging
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of the American College of Nutrition
Journal of the American Dietetic Association
Journal of the American Medical Association
(JAMA)
Journal of the American Society of Nephrology
(JASN)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine
(JRSM)
Lancet
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Metabolism
Molecular Endocrinology
Nephron
New England Journal of Medicine (NEJM)
Nutrition
Nutrition Clinique et Métabolisme
Obstetrics & Gynecology
Postgraduate Medical Journal
Proceedings of the Nutrition Society
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Iberoamericana de Fertilidad
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud(i)Cienca - SIIC
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Investigation
Science & Medicine
Southern Medical Journal
Thrombosis and Haemostasis
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Treatment Issues
Treatments in Endocrinology

Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Índice de Masa Corporal Materno y su Asociación con la Vía de Resolución del Embarazo y el Resultado Perinatal



Fred Morgan Ortiz

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Doctor en Ciencias de la Educación, Profesor e Investigador, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Objective: To assess whether abnormal BMI is associated with an increased frequency of cesarean delivery and adverse perinatal outcomes. **Material and methods:** During the period November 2010 and December 2011, we began comparative cohort study in which 595 patients were included pregnant divided into three groups according to whether BMI: normal: BMI 18.5 -24.99 kg/m² (n = 146), overweight: BMI 25-29.99 kg/m² (n = 240) and obesity: BMI >30 kg/m² (n = 209). We analyzed the following variables: cesarean section, premature rupture of membranes, preterm delivery, induction of labor, prolonged pregnancy and perinatal outcomes (birth weight, Apgar score, perinatal mortality and congenital malformations in the newborn). **Results:** There were no differences in the frequency of cesarean section between the groups (p = 0.988). The weight gain was higher in the obese group (p = 0.000). There was a higher frequency of operative complications in the overweight group (p = 0.012). The frequency of fetal macrosomia was higher in the obese group than normal and overweight groups (0.7%, 2.9% and 8.6%, respectively; p = 0.001). There were not differences in other perinatal outcomes between the groups. **Conclusions:** The frequency of cesarean section not is different between patients with normal weight, overweight and obesity. Overweight increases the risk of trans-operative complications during cesarean section. Obesity is associated with an increased risk of fetal macrosomia.

Resumen

Objetivo: Evaluar si un índice de masa corporal anormal (IMC) se asocia con mayor frecuencia de operación cesárea y resultados perinatales adversos. **Material y métodos:** De noviembre de 2010 a diciembre de 2011 se llevó a cabo un estudio de cohortes comparativas en 595 pacientes embarazadas, divididas en tres grupos de acuerdo con su IMC al inicio del embarazo: normal: 18.5 a 24.99 kg/m², (n = 146), sobrepeso: 25 a 29.99 kg/m² (n = 240) y obesidad: > 30 kg/m² (n = 209). Se analizaron las siguientes variables: frecuencia de operación cesárea, RPM, parto pretérmino, inducción del trabajo de parto, embarazo prolongado y los resultados perinatales (peso, puntaje de Apgar, vitalidad y malformación congénita en el recién nacido). **Resultados:** No hubo diferencias significativas en la frecuencia de operación cesárea entre los grupos (p = 0.988). Se observó mayor ganancia de peso en el grupo de pacientes obesas (p = 0.000). La frecuencia de complicaciones transoperatorias fue significativamente mayor en el grupo de sobrepeso (p = 0.012). La frecuencia de macrosomía fue mayor en pacientes del grupo de obesidad (p = 0.001). No hubo diferencias en otros resultados perinatales entre los grupos. **Conclusiones:** La frecuencia de operación cesárea no difiere entre pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad. El sobrepeso incrementa el riesgo de complicaciones operatorias durante la cesárea. La obesidad se asoció con mayor riesgo de macrosomía fetal.

Intruducción

Actualmente, la obesidad es un problema de salud pública que afecta a embarazadas, niños y adultos por igual, y no se encuentra limitado a una sola región geográfica. Puede estar siendo condicionada por los cambios en las circunstancias económicas y culturales de cada región. Se considera una epidemia mundial y de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que más de 1 500 millones de personas en el mundo tendrán sobrepeso u obesidad para 2015.¹

En Estados Unidos, el 34% de las personas tienen sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] \geq 25 a 29.99 kg/m²) y el 32% son obesas (IMC \geq 30 kg/m²). La incidencia de obesidad en el embarazo varía del 20% al 40% y, probablemente, esta cifra se incrementa aún más, dado el aumento continuo en la frecuencia de obesidad.²

México es el país que ocupa el segundo lugar con mayor proporción de población con obesidad, ya que tres de cada 10 personas padecen este problema y casi siete de cada 10 tienen sobrepeso. De acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), en el país contamos con 52.2 millones de personas con sobrepeso y obesidad, lo cual es una cifra alarmante cuando

Participaron en la investigación: A. Reyes Sosa, F. Peraza Garay, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

se sabe que una proporción importante de esta población son niños y adolescentes, hombres y mujeres que están en su etapa reproductiva.³

De acuerdo con la distribución del IMC (kg/m^2) para la edad, el 26% de los escolares en México y uno de cada tres adolescentes presentan exceso de peso, es decir, la combinación de sobrepeso más obesidad. En las personas mayores de 20 años, las prevalencias de sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} \geq 25$) se han incrementado de manera alarmante. En la actualidad, el 71.9% de las mujeres y el 66.7% de los hombres mexicanos tienen exceso de peso.³

La obesidad, incluyendo el sobrepeso, es considerada un estado premórbido, que se caracteriza por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, lo cual se relaciona con alteraciones metabólicas que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud. En la mayoría de los casos, se encuentra asociada con enfermedad endocrina, cardiovascular y ortopédica, principalmente.

La obesidad durante el embarazo es un factor que influye en la mayor frecuencia de operación cesárea, distocia del hombro, infección, hipertensión crónica, preeclampsia, diabetes mellitus, durante el embarazo y después de éste. La obesidad materna puede ser un factor que aumenta la frecuencia de recién nacidos con peso al nacimiento mayor de 4 000 g y mayor riesgo de anomalías fetales (principalmente defectos del tubo neural) y de muerte fetal intrauterina.

Se ha informado que pacientes embarazadas con obesidad mórbida tienen un mayor riesgo de operación cesárea (RR: 2.2; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.7 a 2.8), presentan 3 veces más riesgo de macrosomía fetal (RR: 3.1; IC95%: 2.1 a 4.8) y mayor mortalidad perinatal (RR: 16.7; IC95%: 4.9 a 56).⁴

En un informe reciente,⁵ se concluyó que la obesidad materna incrementa la frecuencia de operación cesárea tanto en primíparas como en múltiparas. En este estudio, la frecuencia general de cesárea fue del 30.1% en mujeres obesas, en comparación con el 19.2% en mujeres con peso normal determinado por IMC ($p < 0.001$). En las primíparas obesas, el incremento de cesáreas se debió a una mayor incidencia de sufrimiento fetal (urgencia) ($p < 0.005$) y en el grupo de múltiparas fue, principalmente, por una indicación electiva ($p < 0.01$).⁵

Una embarazada obesa tiene un riesgo de 3 a 10 veces mayor de presentar hipertensión (RM ajustado: 2.38; IC95%: 2.24 a 2.52) o diabetes, infección de la herida quirúrgica (RM ajustado: 1.60; IC95%: 1.53 a 1.67), enfermedad tromboembólica venosa (razón de momios [RM] ajustada: 2.17; IC95%: 1.30 a 3.63), parto por cesárea (RM ajustada: 1.60, 95% 1.53 a 1.67), inducción del parto (RM ajustada: 1.94; IC95%: 1.86 a 2.04) o preeclampsia (RM ajustada: 3.5; IC95%: 2.49 a 3.62) que las de peso normal.^{6,7} La obesidad antes del embarazo aumenta el riesgo de rotura prematura de membranas y disminuye el riesgo de parto pretérmino espontáneo sin rotura.⁸

Debido a la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en México y en el mundo, y al impacto que ésta tiene sobre la salud global de los individuos, se llevó a cabo un estudio en embarazadas que acudieron antes de las 13 semanas de gestación, con el propósito de evaluar si el IMC durante el embarazo es un factor que influye en la vía de resolución del embarazo y en los resultados perinatales.

Material y métodos

De noviembre de 2010 a diciembre de 2011 se llevó a cabo un estudio de cohortes comparativas, en el cual se incluyeron 595 embarazadas que acudieron al Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México, para una consulta prenatal antes de las 13 semanas de gestación. Las mujeres fueron divididas en tres grupos de acuerdo con su IMC: normal 24.5% ($n = 146$), sobrepeso 40.3% ($n = 240$) y obesidad 35.1% ($n = 209$). El IMC fue determinado de acuerdo con la relación existente entre el peso en kg y la talla en metros elevada al cuadrado [$\text{peso en kg}/(\text{talla en m})^2$]. Se consideró, de acuerdo con las referencias establecidas por la OMS,¹ como peso normal un IMC de 18.5 a 24.9 kg/m^2 , sobrepeso con IMC de 25 a 29.9 kg/m^2 y obesidad cuando el IMC es $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Durante la primera visita prenatal, a cada embarazada se le realizaron los siguientes exámenes prenatales: determinación de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto), glucosa sérica, orina, grupo y Rh en caso de que lo desconocieran, pruebas para detección de enfermedades venéreas (*Veneral Disease Research Laboratory* [VDRL]) y anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se iniciaba la administración de hierro oral y ácido fólico. Se efectuó, además, un ultrasonido transvaginal para evaluar el número de sacos gestacionales y confirmar la edad gestacional. El seguimiento prenatal se llevó a cabo cada 4 semanas o antes, de acuerdo con la presencia de alguna complicación clínica (diabetes mellitus, hipertensión arterial). Entre las 20 y 22 semanas, se realizó un ultrasonido estructural del feto para la búsqueda de malformaciones congénitas graves y se repitió a las 28 y 32 semanas para evaluar el crecimiento fetal. Entre las 24 y 28 semanas de gestación, se les realizó la prueba para detección de diabetes gestacional con una carga de 50 g de glucosa vía oral y determinación a la hora de los niveles de glucosa sérica; se consideró anormal un valor mayor o igual a 140 mg/dl. A las 28 semanas, se repitió la determinación de Hb y Hto y un examen general de orina. De acuerdo con los hallazgos en la exploración física de cada visita prenatal, se efectuaban exámenes complementarios. En cada visita prenatal, se anotaba peso de la madre, presión arterial, tamaño de fondo uterino, situación del feto y frecuencia cardíaca fetal. Se analizaron las siguientes variables: vía de resolución del embarazo (vía vaginal o por operación cesárea), hipertensión gestacional (definida como la presencia de cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mm Hg después de las 20 semanas de gestación, con ausencia de proteínas en la orina, en dos tomas consecutivas con un intervalo de 4 horas entre una toma y otra. En caso de existir proteinuria en dos muestras consecutivas, se efectuó el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia); diabetes mellitus gestacional (diagnosticada por medio de una curva de tolerancia a la glucosa realizada entre la semana 24 y 28 de gestación, por la presencia de dos valores alterados: ayuno: 95 mg/dl, 1 hora: 180 mg/dl, 2 horas: 155 mg/dl, 3 horas: 140 mg/dl, efectuada después de una prueba de tamizaje anormal); frecuencia de macrosomía fetal (peso mayor o igual a 4 000 g al nacimiento o bien por arriba del percentil 90); restricción del crecimiento intrauterino (peso estimado para la edad gestacional por debajo del percentil 3, o entre el percentil 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas durante el estudio Doppler realizado en cada visita prenatal después de existir la sospecha). Se analizaron otras variables de interés secundario como: edad materna, número de embarazos, número de partos, abortos

Tabla 1. Características generales de las participantes por grupo de estudio.

		Normal (18.5-25) (n = 146)	Sobrepeso (26-30) (n = 240)	Obesidad (n = 209)	Valor de p
Edad ^a		23.1 (DE = 5.5)	24.3 (DE = 5.6)	25.6 (DE = 5.6)	0.000
Número de embarazos ^b	1	69 (47.3%)	95 (39.6%)	60 (28.7%)	
	2	43 (29.5%)	60 (25.0%)	63 (30.1%)	
	3 o más	34 (23.3%)	85 (35.4%)	86 (41.1%)	0.002
Número de partos ^b	0	50 (34.2%)	100 (41.7%)	87 (41.6%)	
	1	55 (37.7%)	62 (25.8%)	44 (21.1%)	
	2	22 (15.1%)	30 (12.5%)	38 (18.2%)	
	3 o más	19 (13.0%)	48 (20.0%)	40 (19.1%)	0.016
Aborto ^b	0	127 (87.0%)	198 (82.5%)	173 (82.8%)	0.350
	1	16 (11.0%)	31 (12.9%)	27 (12.9%)	
	2	2 (1.4%)	11 (4.6%)	9 (4.3%)	
	3 o más	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cesáreas (agrupadas) ^b	0	83 (56.8%)	107 (44.6%)	84 (40.2%)	
	1	42 (28.8%)	91 (37%)	71 (34.0%)	
	2	20 (13.7%)	36 (15.0%)	38 (18.2%)	
	3 o más	1 (0.7%)	6 (2.5%)	16 (7.7%)	0.001

^a Análisis de varianza de una vía

^b Chi al cuadrado

previos, edad gestacional al momento de la resolución del embarazo (pretérmino, término o prolongado), enfermedades crónicas asociadas, frecuencia de rotura prematura de membranas, indicación de cesárea, parto pretérmino, dehiscencia de herida quirúrgica, inducción del trabajo de parto. Los resultados perinatales analizados fueron: puntaje de Apgar al nacimiento (minuto y 5 minutos), peso del recién nacido, presencia de malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, presencia de meconio e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

El análisis de los datos se determinó mediante el cálculo de medidas de asociación, diferencias entre medias y pruebas estadísticas adecuadas de acuerdo con el tipo de variable: prueba de *chi* al cuadrado para variables categóricas y prueba de la *t* de Student, análisis de varianza de una vía (ANOVA) y prueba de Tukey para comparaciones múltiples en el caso de variables numéricas. Se calculó la RM, con IC95% para sobrepeso y obesidad en relación con el grupo de peso normal por medio de un análisis de regresión logística multinomial de las complicaciones médicas, obstétricas y perinatales. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de la puntuación de Apgar < 7 al minuto y a los 5 minutos entre los grupos. Un valor de *p* menor o igual a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS v. 15.

Resultados

La edad promedio, el número de embarazos, en número de partos y el número de cesáreas previas fueron

significativamente diferentes entre los tres grupos (Tabla 1).

Se observó una diferencia significativa ($p = 0.000$) entre los grupos en la ganancia de peso, con un promedio de ganancia de 10.6 kg (desviación estándar [DE]: 4.92), 12.5 kg (DE: 5.1) y 13.7 kg (DE: 6.6) para normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente.

La prueba de Tukey mostró diferencias significativas entre el grupo de peso normal y sobrepeso (diferencia de 1.96 kg; $p = 0.003$), entre el grupo normal y obesidad (diferencia de 3.14 kg; $p = 0.000$). No se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso entre el grupo de sobrepeso y obesidad ($p = 0.072$).

Con respecto a las complicaciones clínicas maternas, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de diabetes mellitus gestacional entre los grupos ($p = 0.397$). Comparado con las embarazadas con IMC normal, existe un mayor riesgo de hipertensión durante el embarazo en mujeres con sobrepeso (RM: 1.48; IC95%: 0.51 a 4.32) y en obesas (RM: 4.71; IC95%: 1.79 a 12.5). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de rotura prematura de membranas ($p = 0.686$), parto pretérmino ($p = 0.580$), embarazo prolongado ($p = 0.062$), inducción del trabajo de parto ($p = 0.115$), distocia del trabajo de parto ($p = 0.290$) y operación cesárea ($p = 0.988$). El 2.7% del grupo con IMC normal y el 4.2% del grupo con sobrepeso presentaron complicaciones transoperatorias y no hubo casos en el grupo de obesas ($p = 0.012$). No se encontraron diferencias significativas ($p = 0.290$) en la frecuencia de complicaciones posoperatorias entre los grupos

Tabla 2. Complicaciones médicas maternas, obstétricas y perinatales por grupo de estudio.

Complicaciones	Peso normal (n=)	Sobrepeso (n=)	Obesidad (n=)	Valor de p	RM de sobrepeso relativo a normal (IC 95%)*	RM de obesidad relativo a normal (IC 95%)*
DMG	1.5%	0.8%	2.4%	0.397	0.60 (0.084-4.34)	1.67 (.34-9.25)
Hipertensión durante el embarazo	3.4%	5.0%	14.4%	0.000	1.48 (0.51-4.32)	4.71 (1.79-12.5)
RPM	5.5%	6.7%	4.8%	0.686	1.23 (0.51-2.95)	0.87 (0.33-2.25)
Parto pretérmino	8.2%	5.8%	5.7%	0.580	0.69 (0.31-1.54)	0.68 (0.30-1.56)
Embarazo prolongado	0.7%	2.9%	0.5%	0.062	4.35 (0.53-35.71)	0.70 (.04-11.24)
Inducción del TDP	12.3%	6.7%	7.2%	0.115	0.51 (0.25,1.03)	0.55 (0.27-1.13)
Distocia		3.3%	2.4%	0.290	0.59 (0.22-1.62)	0.42 (0.14-1.32)
Cesárea	47.3%	49.2%	48.8%	0.988	0.93 (0.61-1.40)	0.94 (0.62-1.43)
Complicaciones transoperatorias**	2.7%	4.2%	0%	0.012	--	--
Complicaciones posoperatorias**	0.0%	1.7%	1.9%	0.290	--	--
Macrosomía fetal	0.7%	2.9%	8.6%	0.001	4.35 (0.53-35.71)	13.70 (1.80-100)
Ingreso a UCIN	7.5%	7.5%	4.8%	0.440	1 (0.46-2.17)	0.62 (0.25-1.49)
Bajo peso al nacer	2.7%	1.7%	2.9%	0.739	0.6 (0.15-2.44)	1.05 (0.29-3.79)
LA con meconio	4.1%	7.5%	8.1%	0.300	1.89 (0.73-4.88)	2.07 (0.79-5.38)
Mortalidad perinatal*	0.7%	0%	0%	0.210	--	--

DMG: diabetes mellitus gestacional; RPM: rotura prematura de membranas; TDP: trabajo de parto; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

*RM: Razón de momios; IC95%: intervalos de confianza del 95%

Para el cálculo de las RM y el IC95% se utilizó un análisis de regresión logística con el programa estadístico SPSS v.15.

**No aplica el cálculo de RM puesto que un grupo tiene valor cero en la variable

(0%, 1.7% y 1.9% para los grupos de peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente) (Tabla 2).

La frecuencia de macrosomía fetal fue del 0.7% (n = 1), 2.9% (n = 7) y 8.6% (n = 18) para los grupos de peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente (p = 0.001). En comparación con las mujeres con peso normal, existe un mayor riesgo de macrosomía en embarazadas con sobrepeso (RM: 4.35; IC95%: 0.53 a 35.71) y en aquellas con obesidad (RM: 13.70; IC95%: 1.80 a 100).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto al puntaje de Apgar del recién nacido medido a 1 minuto (p = 0.580) y a los 5 minutos (p = 0.143). El 3.4%, 2.5% y 1.9% de los nacidos de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad presentaron puntajes de Apgar menores de 7 al minuto (p = 0.527). A los 5 minutos, la frecuencia de puntaje de Apgar menor de 7 fue de 1.4% en el grupo de peso normal, 0.4% en el de sobrepeso y 1.0% en el grupo de obesidad (p = 0.551). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de hospitalización del neonato en la UCIN, con el 7.5% (n = 11) en el grupo de peso normal, 7.5% (n = 18) para el de sobrepeso y 4.8% (n = 10) para el de obesidad (p = 0.440). Asimismo, no se observaron diferencias en la frecuencia de bajo peso al nacer (p = 0.739) entre los grupos. La frecuencia de líquido con meconio fue de 6 mujeres en el grupo de peso normal (4.1%), 18 en el de sobrepeso (7.5%) y ninguna en el grupo de obesidad, sin diferencias entre los grupos (p = 0.300). Se registró sólo un caso de muerte perinatal (0.7%) que correspondió al grupo de peso normal (p = 0.210) (Tabla 2). La frecuencia de recién nacidos con malformación congénita fue del 1.4% (n = 2) en

mujeres con peso normal, ningún recién nacido del grupo de sobrepeso y del 1.0% (n = 2) en el de mujeres con obesidad, sin diferencias significativas entre los grupos (p = 0.230).

Discusión

La obesidad es un factor que afecta, sin duda, la evolución del embarazo y, actualmente, se considera un problema de salud pública. Su incremento en países desarrollados y no desarrollados es significativo. Es un factor que aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, por lo que la frecuencia de diabetes tipo 2 es mayor en obesos. Además, tienen mayor predisposición a hipertensión arterial y dislipidemia (el riesgo de síndrome metabólico aumenta con la edad). Las mujeres que presentan hipertensión en el embarazo tienen de 3 a 5 veces más probabilidades de padecer síndrome metabólico. Todas estas complicaciones clínicas asociadas con la obesidad pueden afectar adversamente la evolución del embarazo y los resultados perinatales (la tasa de cesárea, complicaciones anestésicas, diabetes, hipertensión y defectos de tubo neural se elevan 3 veces más).

La incidencia de la obesidad durante el embarazo se ha modificado en el tiempo. Actualmente, se encuentra entre el 6% y el 28%, y depende de la definición y de ciertos factores maternos, como la edad y las características de la población de estudio. En una revisión sistemática,⁹ en la que se evaluaron diversos estudios de tipo cohorte y casos y controles, con distintos tamaños de muestra de embarazadas clasificadas de acuerdo con su IMC, no se informó que existiera variación en las complicaciones anteparto, intraparto, posparto, complicaciones perinatales y clínicas entre los

estudios revisados. El método utilizado en estos trabajos para clasificar a las embarazadas según su IMC es el mismo que se empleó en esta investigación. La complicación anteparto informada con mayor frecuencia asociada con un IMC elevado es la infertilidad, y en estas pacientes (obesidad-infertilidad) se incrementa el riesgo de aborto espontáneo. Esto coincide con lo indicado en este trabajo, en el que las embarazadas con IMC elevados tuvieron infertilidad y éstas, a su vez, presentaron mayor frecuencia de abortos.⁹

Otras complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en mujeres con IMC elevado (sobrepeso y obesidad) son la hipertensión esencial (RM ajustado: 2.38; IC95%: 2.24 a 2.52) y la diabetes mellitus (diabetes gestacional: 6.5% a 8%).^{5,10,11}

En el presente estudio, la frecuencia de diabetes gestacional fue menor que lo informado previamente (1.5%), pero no la frecuencia de hipertensión arterial sistémica.

El incremento de peso durante el embarazo se debe a que las mujeres, en general, tienen un apetito notablemente mayor, lo cual conduce a la creación de un amortiguamiento de la grasa, con el objetivo de atender las demandas del feto en desarrollo. Esto brinda protección al feto, en especial cuando existe mayor riesgo de desnutrición.

Uno de los riesgos inherentes a las mujeres obesas que se embarazan es que presenten mayor ganancia de peso en comparación con aquellas con peso normal. Las normativas existentes de incremento de peso en mujeres obesas normalmente recomiendan que la embarazada obesa incremente como máximo 7 kg durante todo el embarazo.¹² En este estudio, las mujeres obesas aumentaron 13.75 kg durante el embarazo y este incremento es mayor que en las embarazadas con sobrepeso y peso normal. Esto difiere de lo señalado en un estudio realizado en México, en el que el incremento de peso en embarazadas obesas no fue mayor de 2.2 kg. Estas diferencias en el aumento de peso entre el presente trabajo y el de Perichart² pudo deberse a un control más estricto en la ingesta calórica de las participantes en este último estudio.

En lo que respecta a las complicaciones obstétricas, éstas se presentan con mayor frecuencia en mujeres obesas que se embarazan, y pueden dividirse en 2 grupos: las que afectan a la madre y las que afectan al feto. Dentro del primer grupo incluimos rotura prematura de membranas, parto pretérmino, inducción del parto, embarazo prolongado, complicaciones transoperatorias (atonía uterina, procesos embólicos y anestésicos) y posoperatorias (infección de la herida, procesos embólicos). Dentro del segundo grupo se incluyen las siguientes complicaciones: macrosomía fetal, bajo peso al nacer, puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos, hospitalización del neonato, desprendimiento de placenta, placenta previa, distocia del trabajo de parto, líquido meconial, mortalidad perinatal y malformaciones congénitas.

Se considera que el IMC materno, ya sea bajo o elevado, es un factor de riesgo modificable para nacimiento pretérmino. Un estudio informó mayor frecuencia de nacimientos pretérmino en pacientes con peso materno bajo.⁸

En ese mismo trabajo, la obesidad ha sido asociada con disminución en la frecuencia de nacimientos pretérmino espontáneos y no se ha vinculado con rotura prematura de membranas y mayor riesgo de rotura de membranas en embarazos pretérmino y de término, lo cual difiere de los hallazgos de la presente investigación, en la cual la frecuencia

de nacimientos pretérmino y rotura de membranas fue similar en mujeres con peso normal, con sobrepeso o con obesidad.

La inducción del trabajo de parto también ha sido informada con mayor frecuencia en embarazadas obesas (RM: 1.94; IC95% 1.86 a 2.04),^{6,7} lo cual no coincide con el resultado de este estudio en el cual la frecuencia de inducción del trabajo de parto fue similar entre los tres grupos. Asimismo, se ha considerado a la obesidad durante el embarazo como un factor de riesgo para embarazo prolongado, lo cual difiere de los hallazgos de esta investigación en la cual no se encontraron diferencias en la frecuencia de embarazo prolongado entre embarazadas con peso normal, sobrepeso u obesidad (0.7%, 2.9% contra 0.5%).⁶⁻⁸ En el presente estudio, la frecuencia de rotura prematura de membranas fue similar entre mujeres con peso normal, sobrepeso u obesidad (5.5%, 6.7% frente a 4.8%; $p = 0.686$), lo cual difiere de lo señalado en la bibliografía, en la que se considera a la obesidad como un factor de riesgo para rotura prematura de membranas pretérmino.⁸

Existen varios informes de que la obesidad preembarazo incrementa el riesgo de nacimiento por cesárea (RR: 1.6; IC95%: 1.53 a 1.67),^{6,7,13} además de mayor pérdida sanguínea, tiempo operatorio e infección del sitio quirúrgico. En otro estudio retrospectivo realizado en Sheffield, Reino Unido, se evaluó la influencia que ejerce el incremento del IMC en mujeres nulíparas en los resultados del embarazo y se determinó que la mujer con obesidad mórbida tiene mayor riesgo en la incidencia de operación cesárea (RR: 2.2; IC95%: 2.1 a 4.8).⁴ Esto difiere de los hallazgos del presente estudio en el que la frecuencia de operación cesárea fue similar entre los tres grupos (peso normal, sobrepeso y obesidad) (47.3%, 49.2%, 48.8%, respectivamente).

Aunque la frecuencia fue similar entre los tres grupos, es importante investigar cuáles son los factores que impactan en este incremento en la tasa de operación cesárea observada en este estudio, lo cual podría, probablemente, estar influenciado por ser el hospital un ámbito donde se forman recursos humanos para la salud y muchos médicos están actualmente practicando una medicina defensiva, que resulta contraproducente, ya que la operación cesárea no está exenta de riesgos.

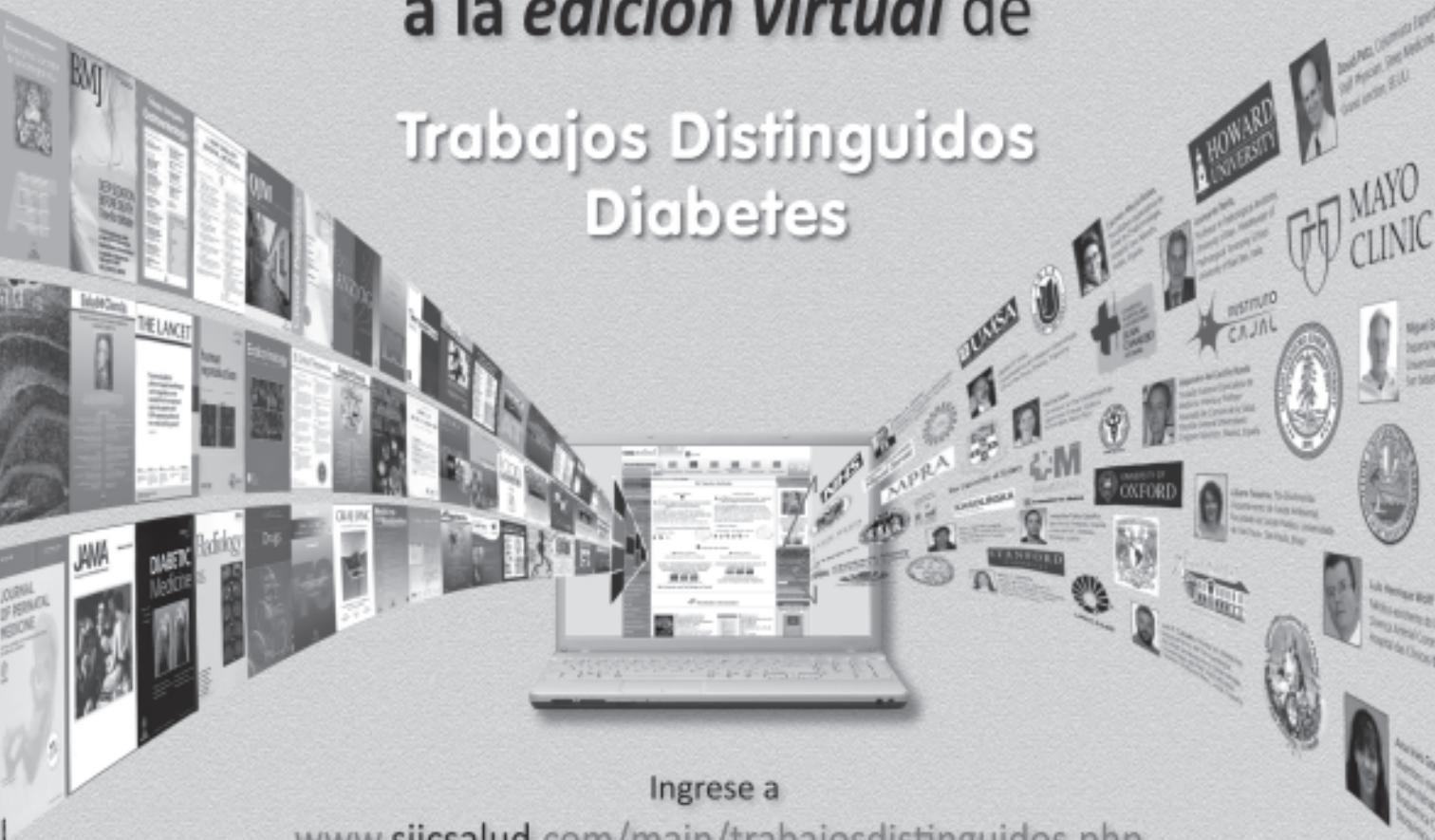
La frecuencia de complicaciones transoperatorias indicadas en este trabajo difiere de lo informado en la bibliografía, y se encontraron como hallazgos una mayor frecuencia en el grupo de sobrepeso en comparación con las mujeres con obesidad o peso normal. Las complicaciones transoperatorias que se presentaron con mayor frecuencia son: atonía uterina (peso normal $n = 2$, sobrepeso $n = 4$), hemorragia obstétrica (normal $n = 1$, sobrepeso $n = 1$), desgarro vaginal (normal $n = 2$, sobrepeso $n = 1$), crisis convulsivas (sobrepeso $n = 1$), complicación anestésica (sobrepeso $n = 1$) e inversión uterina ($n = 1$).

La frecuencia de complicaciones posoperatorias fue similar entre los tres grupos, lo cual es diferente a lo informado en la bibliografía, en la que se señala mayor riesgo en mujeres con obesidad. Las complicaciones posoperatorias inmediatas que se presentaron fueron 2 reingresos al tercer día de egreso, uno por deciduomiometritis (posparto) en una paciente con sobrepeso, sin factores de riesgo, y dehiscencia quirúrgica de una paciente con obesidad (poscesárea).

La macrosomía fetal, definida como un peso mayor de 4 000 g, ha sido registrada con mayor frecuencia en embarazadas con un IMC elevado (RR: 3.1; IC95%: 2.1 a

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

4.8).^{4,13,14} Esto coincide con los hallazgos del presente estudio, en el cual la frecuencia de macrosomía fue mayor en mujeres obesas (8.6%) en comparación con las de peso normal (0.7%) y sobrepeso (2.9%). En lo que respecta al bajo peso al nacimiento, no se encontraron diferencias entre los tres grupos.

En general, el puntaje de Apgar de los recién nacidos no se ve afectado únicamente por la obesidad^{13,14} y esto dependerá de las comorbilidades o complicaciones que se presenten durante el embarazo, como se demuestra en este trabajo, en el que las puntuaciones de Apgar fueron similares entre los grupos de embarazadas con peso normal, sobrepeso y obesidad.

Se refiere que la frecuencia de ingresos de los recién nacidos a la UCIN es significativamente mayor en aquellos nacidos de madres con obesidad y generalmente es secundario a dificultad respiratoria, hipoglucemia, ictericia, hipocalcemia y policitemia.¹⁴ Esto difiere de los hallazgos de este estudio, ya que no se encontraron diferencia en la frecuencia de hospitalización neonatal entre los tres grupos.

En cuanto a los resultados perinatales, se ha señalado que la obesidad se asocia con malformaciones congénitas al nacimiento (2 veces mayor el riesgo de defectos del tubo neural), defectos cardíacos, de la pared abdominal u orofaciales. Asimismo, se ha asociado con un incremento en la mortalidad perinatal (37/1 000 en mujeres de peso normal frente a 121/1 000 en mujeres obesas [$p < 0.001$]).^{4,5,9} En este

trabajo no se encontraron diferencias en estas variables entre los tres grupos de estudio.

En lo que se refiere a la frecuencia de desprendimiento de placenta, distocia del trabajo de parto y líquido amniótico meconial, no se registraron diferencias entre los 3 grupos de estudio, lo cual se contrapone a lo señalado en la bibliografía en la que se informa mayor frecuencia de estas variables en embarazadas con obesidad.

Conclusiones

Sobre la base de los hallazgos del presente estudio se puede concluir que es importante tener en mente que, aunque no se encontraron diferencias en la vía de resolución del embarazo entre los grupos, existe mayor riesgo de complicaciones en el período transoperatorio en mujeres obesas sometidas a operación cesárea. Asimismo, la obesidad se asocia con mayor riesgo de macrosomía fetal, lo que puede condicionar que se presente mayor frecuencia de complicaciones al momento de un parto vaginal, como la distocia de hombros y lesiones del canal del parto. El sobrepeso y la obesidad no incrementaron el riesgo de complicaciones durante el embarazo ni el riesgo de un resultado perinatal adverso. Un buen control durante el seguimiento prenatal en embarazadas con obesidad o sobrepeso puede hacer que se obtengan resultados obstétricos y perinatales similares a los obtenidos en pacientes con IMC normal.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud 2010. Diez datos para la obesidad. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.
- Bobrowski R. Pulmonary physiology in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol Obstet* 53(2):285-300, 2010.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
- Mantakas A, Farrell T. The influence of increasing BMI in nulliparous women on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 153:43-46, 2010.
- O'Dwyer V, Farah N, Fattah N, O'Connor N, Kennelly MM, Turner MJ. The risk of caesarean section in obese women analysed by parity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(1):28-32, 2011.
- Robinson HE, Colleen M, O'Connell KS, Joseph MD, McLeod L. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 106(6):1357-1364, 2005.
- Dietl JJ. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med* 33:100-105, 2005.
- Zhong Y, Cahill GA, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The Association between Prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Perinatol* 27(4):293-98, 2010.
- Nuthalapaty FS, Rouse DJ. The impact of obesity on obstetrical practice and Outcome. *Clin Obstet Gynecol* 47:898-913, 2004.
- Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 190:1091-1097, 2004.
- Chauhan SP, Magann EF, Carroll CS. Mode of delivery for the obese with prior cesarean delivery: vaginal versus repeat cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 185:349-354, 2004.
- Perichart PO. Impacto de la obesidad pregestacional en el estado nutricional de mujeres embarazadas de la ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 74:77-88, 2006.
- Flick AA, Brookfield KF. Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 27:4, 2010.
- Wylie BR, Kong J, Kozak SE, Marshall CJ, Tong SO, Thompson DM. Normal perinatal mortality in type 1 diabetes mellitus in a series of 300 consecutive pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 19:4, 2002.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Uso de un Calculador Automatizado de Bolos de Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 1 Tratados con Múltiples Aplicaciones Diarias de Insulina: *BolusCal*, un Estudio Piloto Aleatorizado y Controlado

Schmidt S, Meldgaard M, Nørgaard K y colaboradores

Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Dinamarca

[Use of an Automated Bolus Calculator in MDI-Treated Type 1 Diabetes: The BolusCal Study, a Randomized Controlled Pilot Study]

Diabetes Care 35(5):984-990, May 2012

Los programas de breve duración para la aplicación de la terapia intensificada con dosis flexibles de insulina y el recuento de hidratos de carbono se asocian con una optimización del control metabólico y de la satisfacción del tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1.

En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* se ha demostrado la importancia de alcanzar niveles de glucemia cercanos a la normalidad para evitar las complicaciones microvasculares de la diabetes. En ese ensayo se llevó a cabo una terapia intensificada con dosis flexibles de insulina (TIDF), con administración de múltiples dosis de este fármaco en función de la glucemia, la ingesta de hidratos de carbono y el ejercicio. Se cita que la promoción de este abordaje se efectúa mediante programas estructurados de cinco días en los cuales se enseña a los pacientes la instrumentación de la TIDF, con la posibilidad de enfocar por sí mismos las alteraciones metabólicas leves. Esta modalidad se ha extendido en diversas naciones y su eficacia ha sido demostrada en estudios como el protocolo *Dose Adjustment for Normal Eating* (DAFNE), en términos de la mejoría del control de la glucemia y la calidad de vida relacionada con la enfermedad. En este contexto, se señala que Dinamarca ha recomendado la aplicación de la TIDF en sus normativas nacionales, con la inclusión del recuento de hidratos de carbono (RHC) en sujetos con diabetes tipo 1. Sin embargo, se admiten las dificultades en su implementación. Mientras que los usuarios de bombas de insulina parecen adaptarse con facilidad a la TIDF, no se describe el mismo fenómeno en los sujetos que utilizan múltiples inyecciones diarias (MID) de insulina. La diferencia se atribuye a la ventaja de los pacientes que utilizan bombas que incorporan funciones para el cálculo de los bolos de insulina. Se acota que la reciente creación de los lectores de glucemia que incorporan una calculadora de bolos de insulina podría facilitar la aplicación de la TIDF en los pacientes con diabetes tipo 1 que emplean MID de insulina. Se presentan los resultados de un estudio piloto para demostrar esta hipótesis.

Pacientes y métodos

El *BolusCal Study* consistió en un protocolo prospectivo, aleatorizado, de diseño abierto y con grupos paralelos, en el cual participaron individuos adultos con diabetes tipo 1 de al menos 12 meses de evolución tratados con MID de análogos de la insulina de acción rápida o prolongada. Se definieron

como criterios de exclusión el embarazo, la gastroparesia y la aplicación actual o previa de técnicas de RHC.

Los participantes formaron parte de un programa de entrenamiento de 3 horas con nutricionistas y enfermeros especialistas en diabetes, en el cual se capacitó a los pacientes en relación con las recomendaciones nutricionales, las técnicas de automonitoreo de la glucemia, las diferentes insulinas y el tratamiento de la hiperglucemia y la hipoglucemia en forma global o en asociación con el ejercicio, las infecciones, el estrés o los ciclos menstruales. Se destacó en el programa la capacitación para el abordaje por parte de los pacientes de los ajustes racionales de la dosis diaria de insulina.

Los participantes se dividieron en forma aleatoria para integrar ya sea un grupo control (enseñanza de los principios generales de una dieta saludable, sin entrenamiento en RHC), un primer grupo de intervención con entrenamiento en el RHC (en términos teóricos y prácticos, con aplicación personalizada de cocientes insulina/hidratos de carbono y factores de sensibilidad a la insulina) y un segundo grupo de intervención con capacitación en RHC asociada con la utilización del nuevo equipo de cálculo automático de bolos de insulina. Tras el programa de capacitación, en el grupo de control se continuó con la estimación de la dosis de insulina previa a las comidas con bolos de corrección en forma empírica.

El criterio principal de valoración del estudio consistió en los cambios en el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) observados a las 16 semanas, mientras que, entre los criterios secundarios, se consideraron las variaciones en la satisfacción vinculada con el tratamiento, los cambios en la calidad de vida relacionada con la enfermedad y la prevalencia de hipoglucemia e hiperglucemia estimadas mediante cuestionarios validados, como el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ). Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Resultados

En total, 51 pacientes completaron el estudio. No se verificaron diferencias significativas en las características iniciales de los tres grupos de participantes. En ambos grupos de intervención se comprobó una variación significativa de los niveles de HbA_{1c} . En la comparación de ambos subgrupos, no se identificaron diferencias en esta variación ($p = 0.756$); del mismo modo, mediante la aplicación de un modelo de análisis de la varianza no se demostraron diferencias significativas en los cambios de la HbA_{1c} entre los tres grupos. Cuando se incorporó el valor inicial de este parámetro en un modelo de regresión, las diferencias en el cambio de la HbA_{1c} entre los tres grupos alcanzaron niveles próximos a la significación estadística ($p = 0.056$). Sin embargo, en comparación con el grupo control, la diferencia relativa fue de -0.6% ($p = 0.082$) para el grupo de RHC y de -0.8% ($p = 0.017$) para el grupo



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de pacientes que aplicaron la calculadora de bolos de insulina.

Dado que se detectó un caso aislado de variación extrema de la HbA_{1c} en el grupo de aplicación del equipo de cálculo de bolos de insulina, se excluyó a ese paciente en un análisis de sensibilidad. Mientras que en el análisis inicial no se reconocieron diferencias entre los tres grupos, la incorporación de la HbA_{1c} en el modelo de regresión permitió identificar una diferencia relativa significativa en la variación de este parámetro para el grupo de RHC (-0.4%) y de uso de la calculadora de bolos de insulina (-0.7%). La diferencia relativa entre ambos grupos de intervención en este modelo favoreció al uso de este equipo de cálculo (-0.3%; $p = 0.075$).

Por otra parte, si bien en el control efectuado a las dos semanas no se advirtieron diferencias en los resultados del cuestionario DTSQ entre los tres grupos, los autores aseguran que se reconocieron variaciones significativas en esta evaluación hacia la semana 16. Asimismo, se verificó la ausencia de diferencias de significación estadística entre los tres grupos en términos del recuento de eventos de hipoglucemia referidos por los participantes. La media del cambio del peso corporal fue menor de 1 kg en todos los grupos, mientras que el promedio de la variación de la dosis diaria de insulina fue reducida en las tres cohortes. Se cita que la media de la aplicación de la TIDF informada por los participantes fue de $70\% \pm 27\%$ en el grupo de RHC y de $89\% \pm 14\%$ en el grupo de aplicación del calculador de bolos de insulina ($p = 0.010$).

Discusión y conclusiones

El *BolusCal Study* se considera el primer protocolo aleatorizado y controlado en el cual se evaluaron los efectos de un nuevo equipo de cálculo de bolos de insulina en una cohorte de pacientes diabéticos tipo 1 con inadecuado control metabólico. De igual modo, se lo define como el primer ensayo en el que se informó un resultado exitoso de la aplicación de un programa estructurado de enseñanza de la TIDF de sólo tres horas. En este análisis, se comprobó un cambio estadísticamente significativo de la HbA_{1c} y de la satisfacción asociada con la terapia en ambos grupos de intervención, con predominio de los pacientes que utilizaron el nuevo equipo de cálculo de bolos de insulina. Todos los criterios de valoración elegidos mejoraron entre los participantes que aplicaron este equipo, si bien no todas las variaciones alcanzaron niveles de significación estadística.

Así, la reducción de la HbA_{1c} en el grupo control fue de 0.1%, en comparación con la disminución clínicamente relevante informada en los grupos de intervención. Se agrega que la TIDF aplicada en ambas cohortes representó un régimen eficaz para la mejoría del control metabólico. Se acota que la mejoría en la HbA_{1c} descrita en los grupos de intervención no se consideró el solo resultado de una mayor atención por parte de los prestadores de salud. En un modelo de regresión ajustado por los valores iniciales de HbA_{1c} , se demostró que la aplicación de los equipos de cálculo de bolos de insulina se correlacionó con una reducción relativa más acentuada de esta variable, estimada en una media de -0.8%. Se cita que la satisfacción asociada con el tratamiento fue similar para todos los grupos en las primeras dos semanas, pero alcanzó diferencias a favor del uso de equipo de cálculo de bolos de insulina hacia las 16 semanas. Se especula que esta diferencia era atribuible a la posibilidad de evitar cálculos mentales complejos para definir el régimen de tratamiento.

Las diferencias en la tasa de aplicación de la TIDF entre ambos grupos de intervención parece, a juicio de los autores, fundamentar esta hipótesis. Se señala que el uso combinado de TIDF y el equipo calculador de bolos de insulina permitió una optimización de la distribución de los valores de glucemia estimados por automonitoreo, con una mayor duración

de los períodos de euglucemia y reducción de las fases de hiperglucemia e hipoglucemia.

Se admite que las intervenciones no farmacológicas en general y los programas de autocuidado en pacientes diabéticos representan recursos de difícil implementación, en los cuales se incluyen diversos componentes (motivación y capacitación del equipo de salud) que inciden en los resultados. Para compensar el papel de estas variables, se incluyó en este ensayo un grupo control como fortaleza del estudio, dada la imposibilidad de efectuar un protocolo de diseño a ciego.

De esta forma, los expertos aseguran que los resultados obtenidos representan una validación de los beneficios de la aplicación de la TIDF y del RHC en la población danesa con diabetes tipo 1 y mal control metabólico. Los principios de la TIDF pudieron incorporarse en un programa estructurado de tres horas. Además, se hace énfasis en la elevada satisfacción y adhesión al tratamiento en el marco de la utilización de un equipo calculador de bolos de insulina. Se postula la necesidad de nuevos estudios con mayor cantidad de participantes y duración más prolongada para profundizar los conocimientos acerca de la asociación de estos equipos de cálculo en el marco del uso de MID de insulina.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/130924

2 - Terapia Autóloga con Células Madre en la Terapia de las Lesiones Crónicas Inducidas por Isquemia en Pacientes con Pie Diabético

Kirana S, Stratmann B, Tschoepe D

University of Bochum, Bochum, Alemania

[Autologous Stem Cell Therapy in the Treatment of Limb Ischaemia Induced Chronic Tissue Ulcers of Diabetic Foot Patients]

International Journal of Clinical Practice 66(4):384-393, Abr 2012

La terapia con células madre podría mejorar la microcirculación, al menos en forma transitoria, y la capacidad de cicatrización en sujetos con pie diabético sin posibilidad de un tratamiento de revascularización.

La arteriopatía periférica es una de las principales complicaciones macrovasculares de la diabetes; se describe en alrededor de la mitad de los pacientes con pie diabético y se vincula con amputaciones en los miembros inferiores. El riesgo de amputación a lo largo de la vida se ha estimado en 10% a 15% en los individuos con diabetes; asimismo, el pie diabético se asocia con un incremento de la mortalidad del 47% en estos pacientes. Se admite que estos enfermos suelen consultar en forma tardía y no son tratados en instituciones especializadas, con limitaciones en la posibilidad de revascularización.

Uno de los mecanismos relevantes vinculados con la cicatrización en la neoformación vascular en la matriz de la herida quirúrgica, denominada tejido de granulación. Este proceso involucra la participación de angiogénesis, vasculogénesis o ambas. La angiogénesis terapéutica se ha propuesto como alternativa de tratamiento en aquellos individuos con arteriopatía periférica en quienes no puede llevarse a cabo la revascularización quirúrgica o la angioplastia percutánea. Es posible inducir angiogénesis por medio del

uso de factores de crecimiento, terapia génica o aplicación de células madre que incluyen precursores de células endoteliales (PCE) y células mesenquimáticas derivadas de la médula ósea (CMMO). De todos modos, la terapia con células madre es motivo de controversias y la mayor parte de los estudios se han efectuado en individuos sin diabetes.

En este contexto, se presentan los resultados de un estudio en el cual se evaluó la aplicación de tratamiento con células madre en sujetos con pie diabético e isquemia grave de extremidades inferiores.

Pacientes y métodos

Se propuso a 30 pacientes la participación en este protocolo prospectivo, controlado y aleatorizado. Los criterios de inclusión eran el diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2; una edad de 18 a 80 años; arteriopatía periférica en estadio III o IV de Fontaine; pie diabético en un estadio de Wagner menor de III, con úlceras crónicas de al menos 6 semanas de evolución y ausencia de tendencia a la cicatrización tras una semana de tratamiento convencional (desbridamiento quirúrgico de tejidos necróticos y alivio de presión, eventual uso de antibióticos). Se requirió la presencia de isquemia grave, definida como un índice tobillo/brazo (ITB) < 0.90 en asociación con dolor persistente y recurrente y una presión sistólica tibial posterior < 50 mm Hg, en el hallux < 30 mm Hg, o ambas. Se excluyeron los individuos con hemoglobina glucosilada por encima del 8%, hemoglobinemia < 10 mg/dl, insuficiencia renal, retinopatía, infecciones sistémicas, embarazo, alteraciones de la salud mental, insuficiencia cardíaca grave o terapia previa de células madre, entre otros. Los participantes se dividieron de modo aleatorio para formar parte de un grupo de control o para recibir por vía intramuscular o intraarterial la aplicación de células madre obtenidas de médula ósea con técnicas de expansión o sin ellas. El grupo de control fue excluido del análisis estadístico, dado que 2 pacientes fallecieron por eventos cardiovasculares, 1 enfermo requirió amputación y otro participante abandonó el protocolo.

Se procedió a la aspiración de médula ósea a partir de la cresta ilíaca posterior bajo anestesia local y sedación leve. Para la formulación expandida, se efectuó en las muestras obtenidas el aislamiento de las CMMO, con cultivo en un biorreactor y posterior purificación y concentración. El producto final de células de reparación tisular (CRT) incluía un recuento total no menor de 30×10^6 elementos, con una proporción de células CD90+/CD14+ del 5% al 26%, una proporción de células CD14+ del 9.6% al 48.5%, una proporción de células CD45+ del 71.2% al 81.8% y la presencia de células CD105+/CD14+/CD45+ de entre 0% y 33.3%. Once pacientes recibieron tratamiento por vía intramuscular a nivel de la región de los gemelos (6 de ellos con CRT y los 5 restantes con CMMO) y en otros 11 se administró terapia por vía intraarterial con igual distribución en la arteria femoral superficial.

Se efectuaron controles en períodos predefinidos mediante los hallazgos clínicos, los parámetros de perfusión y los estudios por imágenes (angiografía por resonancia magnética o por sustracción digital). Se definió como criterio principal de valoración a la cicatrización completa de las lesiones, mientras que los criterios secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la cicatrización completa, las amputaciones, la mejoría del ITB, la optimización de la presión de oxígeno estimada por vía transcutánea (PO_2TC), la mejoría angiográfica y los cambios en la perfusión local medidos por técnica láser Doppler o el nivel de oxígeno en los músculos de la región gemelar (BOLD).

Resultados

De acuerdo con los autores, no se describieron casos de contaminación de los preparados de células madre ni efectos

adversos relacionados con la aspiración de médula ósea o la aplicación de las formulaciones. La media de edad de los participantes era de 70 años, con un predominio de pacientes de sexo masculino. El promedio del tiempo de evolución de la diabetes superaba los 20 años. La prevalencia de enfermedad coronaria e hipertensión era de más del 80%. En virtud de las múltiples comorbilidades descritas en los participantes, se efectuó tratamiento asociado con antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios y antidiabéticos, entre otros.

En función de la reducida cantidad de participantes, los pacientes fueron reagrupados en términos de la utilización de CRT o CMMO, en forma independiente de la vía de administración. Se cita que la aplicación por vía intramuscular o intraarterial no se asoció con diferencias estadísticamente significativas. En la cohorte de tratamiento con CMMO, se comprobó ausencia de cicatrización en 2 individuos que requirieron amputación a las 14 ó 16 semanas. Un enfermo de este grupo falleció a las 41 semanas por causas desconocidas y otro participante presentó hemorragia subaracnoidea grave a las 44 semanas; ambos sujetos habían logrado cicatrización completa a las 6 y 37 semanas, en ese orden. Por otra parte, en el grupo de tratamiento con CRT, se demostró un caso de mortalidad a las 49 semanas en el contexto de un síndrome de falla multiorgánica posterior a la amputación del antepié.

En el análisis de los parámetros de perfusión, se comprobó la mejoría significativa de la PO_2TC hacia la semana 12, en forma previa a la optimización del ITB. Esta mejoría resultó más acentuada en los sujetos que recibieron CRT, aunque esta diferencia no alcanzó niveles de significación estadística. En comparación con los valores iniciales, se demostró en los pacientes tratados con CRT una mejoría clínicamente significativa de la PO_2TC a las 12 y 52 semanas, con una tendencia no significativa a la optimización hacia la semana 36. La administración de CMMO se asoció con la mejoría significativa de la PO_2TC a las semanas 12, 36 y 52, en relación con los niveles iniciales.

Por otra parte, en ambos grupos de tratamiento se verificó una optimización continua del ITB a partir de la semana 36. De igual modo, se comprobó una mejoría del BOLD a partir de la semana 20, con una posterior declinación de la progresión lineal de este parámetro a predominio del grupo de tratamiento con CRT.

En 7 de los 22 individuos tratados con células madre se definió la aparición de neovasos colaterales mediante angiografías por sustracción digital efectuadas a las 20 y 52 semanas, mientras que en un enfermo se verificó deterioro de la circulación.

Discusión

La diabetes se asocia con alto riesgo cardiovascular y con tasas de mortalidad superiores a las informadas en individuos no diabéticos. En el presente estudio, los pacientes se caracterizaron por una media de edad mayor de 65 años, con prolongado tiempo de evolución de la enfermedad y con múltiples factores de comorbilidad. Con 1 excepción en cada grupo de tratamiento, los participantes sobrevivieron durante todo el período de seguimiento. En ese lapso no se comprobaron recurrencias ipsilaterales en la mayor parte de los enfermos, sin efectos adversos asociados con la recolección de las células o con la aplicación de las formulaciones. De los 22 individuos tratados en forma inicial, se alcanzó cicatrización completa en 18 casos. Por lo tanto, los autores destacan que la administración de CMMO o CRT en pacientes con pie diabético e isquemia grave de los miembros inferiores mejoró la microcirculación y optimizó la curación de las lesiones. Dada la ausencia de un grupo control, no fue posible demostrar si la combinación de la terapia con células madre

el tratamiento convencional puede reducir la incidencia de amputaciones en aquellos individuos en quienes no es posible la revascularización quirúrgica o mediante angioplastia. Sin embargo, esta terapia permitió evitar las amputaciones o llevar a una amputación limitada en lugar de una exéresis de mayor envergadura.

Se cita que los resultados logrados coinciden con los datos de otros modelos previos, en los cuales se habían requerido mayores alícuotas de aspirados de la médula ósea. La mejoría obtenida puede atribuirse a los vasos colaterales, cuya presencia fue demostrada en algunos enfermos mediante estudios angiográficos. Se postula que este efecto es una consecuencia ya sea del desplazamiento de las células madre a los territorios isquémicos o hipóxicos o bien a su acción como activadores de las PCE. Si bien no fue posible comprobar que las CRT desencadenaran una mayor formación de vasos en comparación con las CMMO, se admite que la potencia estadística del estudio era insuficiente para demostrar diferencias. Se agrega que la evolución de la PO_2TC y del ITB podría describirse mediante curvas parabólicas; dado que el número de participantes era reducido, puede asumirse que el efecto logrado no era permanente, con un nivel máximo de perfusión que podía correlacionarse con el proceso de cicatrización.

Asimismo, los autores mencionan que la ausencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento permite afirmar que esta terapia fue segura, en forma independiente de la aplicación de CMMO o CRT, o bien de la vía de indicación elegida.

Conclusiones

La terapia con células madre podría mejorar la microcirculación, al menos en forma transitoria, y la capacidad de cicatrización en sujetos con pie diabético sin posibilidad de un tratamiento de revascularización. Se propone la realización de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado para confirmar los resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/130927

3 - Características de la Resistencia a la Insulina en el Hígado y Músculo Esquelético, Únicas de la Diabetes Tipo 1

Bergman B, Howard D, Rewers M y colaboradores

University of Colorado Anschutz Medical Campus, Colorado, EE.UU.

[Features of Hepatic and Skeletal Muscle Insulin Resistance Unique to Type 1 Diabetes]

International Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(5):1663-1672, May 2012

La resistencia a la insulina en hígado y músculos periféricos en los pacientes con diabetes tipo 1 se asocia con características particulares. A diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo 2, no es atribuible al índice de masa corporal, al porcentaje de grasa, a los niveles séricos de lípidos, a la grasa visceral ni a la actividad física. Tampoco depende de la hiperglucemia.

Respecto de la población general, el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y de mortalidad por ECV es más alto en los enfermos con diabetes tipo 1 y tipo 2. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con diabetes tipo 2, en los

enfermos con diabetes tipo 1, los puntajes de riesgo de Framingham no suelen predecir un mayor riesgo de ECV. Asimismo, los enfermos con diabetes tipo 1 por lo general no tienen sobrepeso, respecto de los individuos no diabéticos, comparables en edad y sexo. Por lo tanto, añaden los autores, el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 1 parece depender de características subyacentes particulares, no relacionadas con los factores de riesgo convencionales (aumento del colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad [LDLc]; disminución del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad [HDLc], tabaquismo, hipertensión arterial y obesidad). La resistencia a la insulina, un trastorno habitualmente subestimado en los pacientes con diabetes tipo 1, podría ser responsable, al menos en parte, del mayor riesgo de ECV.

Numerosos trabajos han evaluado la resistencia a la insulina, global y específica de órganos, en sujetos con diabetes tipo 2; estos estudios demostraron que en los enfermos con diabetes tipo 2 hay resistencia a la insulina en el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético. En cambio, la información al respecto para los pacientes con diabetes tipo 1 es muy limitada y, en ocasiones, contradictoria.

En un trabajo previo, los autores demostraron que la resistencia a la insulina en los sujetos con diabetes tipo 1 se relaciona con la calcificación de las arterias coronarias y con el riesgo de ECV; no obstante, se requiere más investigación para conocer los órganos que presentan resistencia a la insulina en estos enfermos, de modo tal de poder optimizar el abordaje terapéutico. El propósito del presente estudio fue cuantificar y comparar la sensibilidad periférica y hepática a la insulina en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1, respecto de un grupo de individuos normales. Además, los expertos determinaron si la resistencia a la insulina, específica de órganos y tejidos, obedece a los mismos factores fisiopatológicos que participan en el trastorno, en los enfermos con diabetes tipo 2 o si es atribuible a anomalías particulares.

Pacientes y métodos

El *Coronary Artery Calcification in Type 1 diabetes* (CACT1) reclutó 1 416 sujetos de 19 a 56 años, 652 de ellos con diabetes tipo 1 y 764, sin antecedentes de la enfermedad. En todos los participantes se realizaron estudios bioquímicos de rutina y tomografía computarizada (TC) para determinar la calcificación de las arterias coronarias. Sólo se incluyeron enfermos sin antecedentes de ECV, con diagnóstico de diabetes tipo 1, realizado antes de los 30 años y con enfermedad de 10 años de duración o más. En el presente subestudio se incluyeron 25 controles y 25 pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 9.5% o más baja, índice de excreción urinaria de albúmina < 200 $\mu g/min$, niveles de triglicéridos por debajo de 400 mg/dl y presión arterial inferior a 160/100 $mm Hg$. Además, fue requisito que los participantes tuvieran una TC de las coronarias a los 6 años del inicio del estudio (visita 3). La composición corporal se conoció mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Durante la visita preliminar al *Clinical Translational Research Center* (CTRC), tres días antes del estudio metabólico, en los enfermos con diabetes tipo 1 se colocaron dispositivos para la monitorización continua de la glucemia, con el objetivo de evaluar la relación entre la variabilidad de los niveles séricos de la glucosa a corto plazo y las mediciones de sensibilidad a la insulina, en el pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico.

Los enfermos debían ingerir una dieta estandarizada desde los tres días previos al ensayo metabólico. Durante la noche previa, los pacientes recibieron insulina por vía intravenosa con el objetivo de mantener valores de glucemia de 100 a

150 mg/dl en la primera parte de la noche y de 80 a 110 mg/dl, hasta la mañana siguiente. A las 8 de la mañana se inició la infusión continua de 6,6-²H₂-glucosa, 0.04 mg/kg min. Dos horas más tarde comenzó el pinzamiento hiperinsulinémico-euglicémico de tres fases, de 4.5 horas en total: infusión continua de insulina, 4 mU/m² min durante 1.5 horas; 8 mU/m² min durante otra hora y media y 40 mU/m² min en la 1.5 hora final. Simultáneamente, se infundió dextrosa al 20% con 6,6²H₂-glucosa, con la finalidad de mantener la glucemia en aproximadamente 90 mg/dl. Se tomaron muestras de sangre cada cinco minutos para determinar los índices de aparición (Ia) y desaparición (Id) de la glucosa (como indicadores de la sensibilidad hepática y muscular a la insulina, respectivamente), el índice de depuración metabólica (IDM), la oxidación de carbohidratos y la disponibilidad de glucosa no oxidada. Se calculó la concentración de insulina necesaria para inhibir el la de la glucosa en un 50% (IC₅₀). En los últimos 30 minutos de cada fase del pinzamiento se efectuaron mediciones de gases respiratorios, mediante calorimetría indirecta. Los pacientes fueron sometidos a TC abdominal para calcular el área de grasa visceral y el cociente de densidad hígado-bazo (CDHB), como marcador del contenido hepático de grasa.

Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas ANOVA, de la *t* y de *chi* al cuadrado. Mediante modelos de regresión lineal se evaluaron las asociaciones entre el Id de la glucosa y la HbA_{1c} y la influencia de la hiperglucemia en las diferencias en el Id de la glucosa, entre los participantes con diabetes tipo 1 y los controles.

Resultados

La edad, el índice de masa corporal (IMC), la etnia, el porcentaje corporal de grasa, los niveles del HDLc, las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, el contenido de grasa visceral, la densidad hepática, el CDHB, la actividad física y los niveles de las transaminasas hepáticas fueron similares en los sujetos de ambos grupos.

En comparación con los controles, los pacientes con diabetes tipo 1 tuvieron concentración significativamente más alta de HbA_{1c} y niveles sustancialmente más bajos de colesterol total y triglicéridos. La diabetes tenía 22.9 años de duración en promedio.

A pesar de la infusión nocturna continua de insulina, los pacientes con diabetes tipo 1 tuvieron niveles de glucemia considerablemente más altos respecto de los controles, en condiciones basales ($p = 0.001$) y durante la infusión de 4 ($p < 0.0001$) y 8 ($p = 0.04$) mU/m² min de insulina. En cambio, los niveles de la glucemia fueron similares en los controles y en los enfermos, durante la infusión de 40 mU/m² min de insulina. Respecto de los controles, en los sujetos con diabetes tipo 1, el enriquecimiento de la glucosa fue significativamente inferior en condiciones basales ($p = 0.004$) y en la primera parte del pinzamiento ($p = 0.001$), similar durante la infusión de 8 mU/m² min de insulina y sustancialmente más alto durante la infusión de 40 mU/m² min de insulina ($p < 0.0001$). La concentración plasmática de insulina fue significativamente mayor en los pacientes con diabetes tipo 1, en comparación con los controles, en condiciones basales ($p = 0.001$) y durante la infusión de 4 y 8 mU/m² min de insulina ($p = 0.01$ y $p = 0.005$, respectivamente). En cambio, durante la infusión de 40 mU/m² min, los niveles de insulina fueron similares en los dos grupos.

En condiciones basales, el intercambio de gases respiratorios fue similar en todos los participantes; sin embargo, fue menor en los pacientes con diabetes tipo 1 durante las tres fases del pinzamiento. Igualmente, al inicio, los índices de oxidación de las grasas fueron semejantes en

ambos grupos; en cambio, fueron significativamente más altos en los enfermos con diabetes tipo 1 durante las tres fases del ensayo metabólico.

Durante la infusión de 40 mU/m² min de insulina, los índices de infusión de glucosa fueron de 9.40 ± 0.66 mg/kg min en los controles y de 4.23 ± 0.59 mg/kg min en los pacientes con diabetes tipo 1 ($p < 0.0001$). El la de la glucosa (un parámetro que refleja la producción endógena de glucosa) fue significativamente mayor en los enfermos con diabetes tipo 1 respecto de los controles, en condiciones basales ($p = 0.002$) y durante la infusión de 4 ($p < 0.001$), 8 ($p = 0.002$) y 40 ($p = 0.002$) mU/m² min de insulina. La concentración de insulina, necesaria para inhibir el la de la glucosa en un 50% (IC₅₀) fue sustancialmente más alta en los enfermos con diabetes tipo 1, respecto de los controles ($p < 0.001$).

El Id de la glucosa, una medición que refleja la captación periférica de glucosa, fue significativamente mayor en los enfermos con diabetes tipo 1, en comparación con los controles, en condiciones basales ($p = 0.006$) y no se registraron diferencias entre los grupos durante la infusión de 4 mU/m² min de insulina; sin embargo, el Id de la glucosa fue considerablemente más bajo en los enfermos con diabetes tipo 1 durante la infusión de 8 ($p = 0.006$) y 40 mU/m² min de insulina ($p < 0.0001$). El IDM fue significativamente más bajo en los enfermos con diabetes tipo 1, en comparación con los controles en cada una de las fases del estudio ($p < 0.001$), un hallazgo que indica menor transporte de la glucosa.

La oxidación de los carbohidratos fue semejante en ambos grupos, en condiciones basales y durante las dos primeras fases del protocolo de pinzamiento; sin embargo, fue significativamente más baja en los enfermos con diabetes tipo 1, durante la infusión de 40 mU/m² min de insulina ($p = 0.0003$). El porcentaje de captación de glucosa oxidada fue sustancialmente inferior ($p < 0.0001$) en los controles (40.7%) en comparación con los enfermos diabéticos (72.8%). La disponibilidad de glucosa no oxidada, un marcador del depósito de glucógeno, fue significativamente inferior en los enfermos con diabetes tipo 1, respecto de los controles, durante la infusión de 40 mU/m² min de insulina ($p < 0.0001$).

La IC₅₀ del la de la glucosa no se relacionó con la densidad hepática, con el CDHE, con los niveles de las transaminasas ni con la concentración basal de la glucosa; en cambio, se asoció en forma positiva con la concentración de la HbA_{1c} ($r = 0.382$; $p = 0.01$). Se comprobó una correlación inversa entre el IDM de la glucosa durante la infusión de 40 mU/m² min de insulina y el contenido visceral de grasa ($r = -0.302$; $p = 0.03$), la glucemia basal ($r = -0.426$; $p = 0.002$), la HbA_{1c} ($r = -0.638$; $p < 0.0001$) y el *log* de la concentración basal de insulina ($r = -0.664$; $p < 0.0001$). No se encontraron asociaciones entre el IDM de la glucosa y la actividad física.

En los modelos con ajuste según el sexo y la edad, los controles tuvieron un Id de la glucosa 5.10 mg/kg min más alto que el registrado en los enfermos con diabetes tipo 1; al incluir en el modelo la concentración de la HbA_{1c}, la diferencia entre los grupos fue de 4.78 mg/kg min. Por lo tanto, sólo 0.32 mg/kg min de la diferencia en el Id de la glucosa entre los grupos fue atribuible a los niveles de la HbA_{1c}.

Discusión

La resistencia a la insulina no ha sido tan estudiada en los pacientes con diabetes tipo 1, en comparación con los sujetos con diabetes tipo 2. Aunque originalmente el trastorno se atribuyó a la hiperglucemia, los hallazgos del presente estudio no avalan esta teoría, ya que se incluyeron sujetos con control

metabólico adecuado, a juzgar por los valores de la HbA_{1c} (7.7%), en comparación con los trabajos anteriores. Además, la infusión de insulina durante toda una noche, antes del estudio de pinzamiento, permitió normalizar la glucemia. Asimismo, los valores de la glucosa durante los tres días previos al protocolo no se asociaron con la sensibilidad a la insulina. Los resultados en conjunto, por lo tanto, sugieren que la hiperglucemia *per se* no es suficiente para explicar el estado de resistencia a la insulina que se observa en los enfermos con diabetes tipo 1. En opinión de los expertos, estas observaciones tienen consecuencias terapéuticas decisivas, como también en términos de la prevención de la ECV.

La metodología aplicada en la presente investigación permitió confirmar que la resistencia hepática a la insulina es un elemento decisivo de influencia. Aunque los mecanismos involucrados todavía no se comprenden con precisión, dicho estado no obedecería a esteatosis hepática, a juzgar por los estudios bioquímicos y el CDHE en la TC.

Por su parte, la resistencia de los músculos periféricos a la hormona podría ser secundaria a anomalías en el transporte de la glucosa, a deficiencias en la producción muscular de ATP en respuesta a la insulina y a anomalías en el depósito de glucógeno; si bien todavía no se dispone de información certera al respecto, es posible que los mecanismos que participan sean similares a los que generan resistencia muscular a la insulina, en los pacientes con diabetes tipo 2, en términos de la acumulación intracelular de triglicéridos y la disfunción mitocondrial.

A pesar de las limitaciones inherentes al diseño de la presente investigación, los hallazgos en conjunto ponen de manifiesto el estado de resistencia hepática y muscular a la insulina en los sujetos con diabetes tipo 1, no atribuible al IMC, al porcentaje de grasa, a la concentración plasmática de lípidos, al contenido de grasa visceral o a la actividad física, de modo tal que intervendrían mecanismos particulares. Los estudios futuros serán de gran ayuda para determinar si la mejoría del estado de resistencia a la insulina reduce el riesgo de ECV, en los pacientes con diabetes tipo 1, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/130931

4 - Los Autoanticuerpos Preexistentes Predicen la Eficacia de la Insulina Oral para Inducir la Remisión de la Diabetes Autoinmune en Combinación con los Anticuerpos contra el CD3

Mamchak A, Manenkova Y, Bresson D y colaboradores

La Jolla Institute for Allergy and Immunology, EE.UU.

[Preexisting Autoantibodies Predict Efficacy of Oral Insulin to Cure Autoimmune Diabetes in Combination with Anti-CD3]

Diabetes 61(6):1490-1499, Jun 2012

Mediante la aplicación de modelos matemáticos in silico de ratones NOD se constató que la presencia de niveles altos de anticuerpos contra la insulina al momento del diagnóstico predice la respuesta favorable a la terapia inmunológica combinada con anticuerpos contra el CD3 e insulina por vía oral.

La pérdida de las células beta del páncreas por mecanismos inmunológicos es la causa de la diabetes tipo 1. En este

contexto, en los últimos años varios estudios demostraron que la reducción de los linfocitos T efectores (Tef) diabetógenos, mediante el uso de anticuerpos específicos contra el antígeno CD3 (anti-CD3), preserva la funcionalidad de las células beta del páncreas en la diabetes de reciente diagnóstico. No obstante, la mejoría inicial asociada con esta forma de terapia no es persistente; una vez interrumpido el tratamiento, la autoinmunidad recidiva. Debido a que la prevalencia de diabetes tipo 1 es cada vez más alta, especialmente en los niños, es crucial disponer de otras alternativas terapéuticas. Si bien la nueva administración de anti-CD3 cuando el beneficio clínico desaparece podría ser útil en este sentido, esta modalidad se ha asociado con mayor frecuencia de efectos adversos.

Un estudio reciente de fase III evaluó la eficacia de la terapia con anti-CD3 en dosis bajas, en términos de la preservación de las células beta, en los sujetos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico. Sin embargo, el oteelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el CD3 no ha sido eficaz cuando se lo utilizó con el esquema mencionado. Igualmente, el tratamiento con teplizumab no redujo los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ni la demanda de insulina.

A diferencia de los agentes inmunomoduladores sistémicos, las terapias dirigidas específicamente contra ciertos antígenos podrían controlar el proceso autoinmunitario en forma local, en los islotes pancreáticos y en los ganglios linfáticos del páncreas; este abordaje también permitiría reducir el riesgo de efectos adversos, asociado con el uso de fármacos por vía sistémica. En un estudio previo en el modelo murino de diabetes de reciente aparición (NOD), los autores evaluaron la utilidad de la terapia combinada (TC) con anti-CD3, administrado durante un breve período, y autoantígenos de las células beta. La estrategia indujo remisión de la enfermedad pero, para que pueda ser aplicada en la práctica clínica, es necesario identificar biomarcadores que permitan optimizar el esquema de TC en cuanto a la dosis, la vía de administración y la frecuencia del tratamiento y detectar aquellos enfermos con mayor posibilidad de beneficiarse con la terapia.

Mediante la aplicación de un modelo matemático validado con anterioridad en ratones NOD (*Entelos T1D Physiolab Platform*) los autores determinaron los marcadores que podrían ser útiles para predecir la respuesta, en los ensayos clínicos. Se comprobó que los animales con mayor probabilidad de respuesta a la TC tenían títulos altos de anticuerpos contra la insulina (AAI) antes del tratamiento; además, presentaron niveles más bajos de citoquinas inflamatorias luego de comenzada la terapia.

La TC tiene por objetivo atenuar a largo plazo la reactivación de los linfocitos Tef de memoria mediante la persistencia sostenida de linfocitos T reguladores (Treg), específicos para la insulina. Ambos abordajes han sido ampliamente evaluados en trabajos clínicos que confirmaron su seguridad.

Diseño de la investigación y métodos

Los posibles biomarcadores de respuesta a la TC con anti-CD3 e insulina oral se identificaron en un modelo matemático *in silico* de fisiopatología de la diabetes tipo 1 en ratas hembras NOD. En los modelos con ratones virtuales se simuló los distintos procesos posiblemente involucrados en la progresión de la diabetes y se controlaron 10 intervenciones inmunológicas con el objetivo de confirmar la coincidencia con la evolución de la diabetes en estos animales. Entre más de 20 posibles marcadores representados en la plataforma virtual se identificaron las variables basales y posteriores a la TC con la mayor especificidad (probabilidad de predecir la falta de respuesta) y sensibilidad (probabilidad de predecir la respuesta

a la TC) en términos de la remisión. Una vez que se comprobó la aparición de diabetes (glucemia superior a 250 mg/dl), los ratones NOD fueron tratados por vía intravenosa, durante tres días consecutivos, con 1, 2.5, 5, 10, 15 o 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ de anticuerpos contra la cadena ϵ del CD3: anti-CD3 F(ab')₂ (sin capacidad de unión a los receptores FcR) en forma aislada o en combinación con insulina porcina por vía oral durante 5 semanas consecutivas, en dosis de 1 mg/día. Se aislaron los linfocitos intrapancreáticos para la determinación de la síntesis de interleuquina (IL) 10, IL-4 e interferón gamma (IFN-gamma) luego de la estimulación con insulina B o insulina porcina, mediante ensayos inmunoenzimáticos.

Con la finalidad de conocer la capacidad diabetógena de las células T efectoras de memoria (Tem), las células T totales recuperadas del bazo, del páncreas o de los ganglios linfáticos pancreáticos de los ratones NOD protegidos fueron transferidas a ratas hembras NOD con inmunodeficiencia grave combinada (NOD-SCID, por sus siglas en inglés); para otros experimentos se purificaron las células T CD4⁺ o T CD4⁺CD25⁺ a partir de las células esplénicas y de los ganglios linfáticos pancreáticos de los animales inmunizados. Las ratas NOD-SCID fueron inoculadas por vía intravenosa con las células diabetógenas, aisladas o en combinación con linfocitos T CD4⁺ o T CD4⁺CD25⁺ purificados. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney o de ANOVA.

Resultados

Los datos en conjunto de las simulaciones *in silico* (en las cuales se reprodujeron los protocolos terapéuticos en ratones NOD virtuales que simulan la evolución de la enfermedad) y los estudios en ratones revelaron que el título alto de autoanticuerpos al momento del diagnóstico permite anticipar la respuesta (los animales que respondieron favorablemente a la TC fueron aquellos que presentaron valores de glucemia < 250 mg/dl a las 15 semanas de comenzado el tratamiento). Los hallazgos se confirmaron en ratones NOD con diabetes reciente; de hecho, en los animales con niveles más altos de AAI, la probabilidad de responder a la TC (no así al tratamiento exclusivo con anti-CD3) fue sustancialmente mayor. Estas observaciones avalan la teoría de que los AAI podrían indicar una mayor posibilidad de aparición de linfocitos Treg, específicos para la insulina, luego de la inmunización oral con la hormona.

En las simulaciones también se comprobó que los niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias (IFN-gamma, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa] e IL-1 beta) 2 semanas después de comenzada la TC predijeron la remisión sostenida; los resultados se reprodujeron en los modelos experimentales. En el 78.3% de los animales que respondieron, en comparación con sólo 14.3% de los ratones que no tuvieron respuesta favorable, los niveles individuales de dos de las tres citoquinas estuvieron por debajo del promedio. Por lo tanto, añaden los autores, para optimizar la capacidad predictiva es necesario evaluar una combinación de citoquinas en suero. La concentración promedio de IFN-gamma y de TNF-alfa estuvo reducida en los ratones NOD tratados con anti-CD3 que presentaron remisión prolongada. Estos marcadores, por lo tanto, serían útiles para las investigaciones clínicas.

Mediante análisis de dosis y respuesta se determinó el esquema de TC asociado con la mayor eficacia, en términos de la acción sinérgica de los anti-CD3 y la insulina oral. Se comprobó que el sinergismo depende fuertemente de la pérdida de la capacidad de producción de insulina al inicio del tratamiento, en simultáneo con la utilización de la dosis precisa de anti-CD3. Los animales que presentaron mayor compromiso funcional de las células beta del páncreas (a

juzgar por los valores más altos de la glucemia) fueron los que obtuvieron más ventajas con dosis más altas de anti-CD3 en forma de monoterapia. Así, en los animales con niveles de glucemia > 350 mg/dl, los anti-CD3, administrados en la dosis más baja (15 μg) no indujeron reversión de la diabetes. Por el contrario, en los ratones con niveles séricos de glucosa entre 250 y 350 mg/dl al inicio de la diabetes (un indicador de una mayor función remanente de las células beta al inicio de la enfermedad), la administración de 15 μg se asoció con reversión de la diabetes en el 45% de los casos. La reducción de la dosis a 3 μg se acompañó de una pérdida significativa del efecto protector. Coincidentemente con los resultados de un estudio previo, estos hallazgos permiten definir la dosis mínima de anti-CD3, por debajo de la cual no se observa curación. Sin embargo, dicho valor depende del estado de la enfermedad, al momento del diagnóstico.

En la mayoría de los grupos, el agregado de insulina por vía oral se asoció con mejor evolución clínica en respuesta al tratamiento con anti-CD3; los índices de remisión fueron 10% a 35% mayores con la TC. En los animales con glucemia de 250 a 350 mg/dl, tratados con TC, se lograron índices de remisión sostenida de hasta 88.8%, en comparación con 65.7% de los ratones tratados exclusivamente con anti-CD3. Si bien en los animales con glucemia > 350 mg/dl también se observaron índices altos de remisión (de aproximadamente 80%), se necesitó una dosis mucho más alta de anti-CD3 (de 75 μg) para obtener el mismo beneficio. El efecto sinérgico fue particularmente marcado en los casos más graves, caracterizados por mayor pérdida de la función de las células beta, al momento del diagnóstico. Asimismo, si bien la acción sinérgica se comprobó con un amplio espectro de dosis de anti-CD3, los hallazgos sugieren que existiría un umbral por debajo del cual el anticuerpo deja de ser eficaz, al ser utilizado en combinación con insulina por vía oral.

En pasos posteriores, los expertos analizaron los efectos de la TC sobre la modulación de los complejos CD3/receptor de los linfocitos T (TCR por sus siglas en inglés) y sobre las subpoblaciones linfocitarias con la finalidad de comprender mejor los mecanismos que participan en la pérdida del efecto sinérgico cuando se utilizaron dosis bajas de anti-CD3 (7.5 μg). Si bien las dosis asociadas con o sin sinergia (15 μg y 7.5 μg , respectivamente) indujeron rápidamente una reducción transitoria de los linfocitos T CR $\alpha\beta$ ⁺ en sangre periférica, el efecto sinérgico que se observó con la inyección de 15 μg de anti-CD3 se asoció con una fuerte modulación de los TCR en las subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺, T CD8⁺ y T CD4⁺CD25⁺ (entre 60% y 80%) en la circulación. Por el contrario, las dosis inferiores (sin sinergismo) motivaron una modulación moderada de aproximadamente 40% en los linfocitos T CD4⁺ y de sólo 20% en los linfocitos T CD8⁺. Estas observaciones sugieren que los linfocitos T CD8⁺ son más resistentes que los linfocitos T CD4⁺ a la modulación del TCR, en respuesta al tratamiento con anti-CD3. Por ende, el efecto sinérgico de la TC se logra cuando se utilizan dosis de anti-CD3 asociadas con una fuerte modulación de los TCR (> 50%).

En un paso siguiente se determinó el recuento absoluto de los linfocitos en los ganglios linfáticos pancreáticos de los ratones NOD tratados con anti-CD3. La dosis más alta (15 μg), asociada con acción sinérgica con la insulina oral, se acompañó de una mayor reducción del número de linfocitos T CD4⁺ y T CD8⁺, sin diferencias en el recuento de los linfocitos Treg CD4⁺Foxp3⁺.



Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En opinión de los expertos, el efecto sinérgico óptimo entre los anti-CD3 y la insulina oral se observa cuando se logra la modulación funcional del TCR, la eliminación de los linfocitos T CD4⁺ y T CD8⁺ y la reducción local del número de células T patogénicas. Asimismo, los experimentos indicaron que los linfocitos Treg representan un mayor porcentaje de la población T CD4⁺, en asociación con el tratamiento sinérgico. El porcentaje de linfocitos Treg, valorado en varios órganos luego de la TC, sólo aumentó significativamente en los ganglios linfáticos del páncreas.

Posteriormente los autores determinaron la duración del efecto del tratamiento con dosis bajas de anti-CD3, aisladamente o en combinación con insulina oral. Si bien un amplio porcentaje de ratones NOD tratados sólo con dosis bajas de anti-CD3 (15 µg en total) tuvo una rápida normalización de la glucemia, la recidiva fue un fenómeno habitual, con protección únicamente del 33% al 46% de los ratones, según la glucemia basal, a las 15 semanas de terminado el tratamiento. Por el contrario, la TC indujo protección más importante y sostenida (cerca al 65% hacia el final del estudio). El tratamiento con insulina por vía oral redujo el riesgo de recurrencia de la diabetes, después de la administración de dosis bajas de anti-CD3 (índices de recurrencia de 26% a 31% en los animales tratados con anti-CD3 en forma aislada en comparación con índices de 14% a 17.5% en los ratones que recibieron TC).

La recurrencia de la diabetes en los animales que sólo reciben anti-CD3 podría obedecer a la aparición de linfocitos Tem, responsables del mantenimiento de la autoinmunidad y de la recidiva de la diabetes, luego del trasplante de islotes pancreáticos. Por este motivo se analizó el efecto de la TC sobre los Tem patogénicos, mediante la valoración del porcentaje de linfocitos Tem CD44^{alta}CD62^{baja} en diferentes órganos de los animales sometidos a remisión prolongada. Se observó mayor reducción de linfocitos Tem CD4⁺ y Tem CD8⁺ en los ganglios linfáticos del páncreas, en los animales que recibieron TC en comparación con aquellos que sólo fueron tratados con anti-CD3. La protección sostenida, después de la TC, también pudo atribuirse al incremento de los linfocitos Treg CD4⁺Foxp3⁺ en los ganglios linfáticos pancreáticos y en el páncreas, pero no en el bazo, de los animales que recibieron TC, no así anti-CD3 como monoterapia. Es decir que la TC sería superior al tratamiento exclusivo con dosis bajas de anti-CD3 para mantener un coeficiente alto linfocitos Treg/linfocitos Tems en el páncreas y en los ganglios linfáticos regionales. De hecho, los linfocitos T purificados de los ganglios linfáticos y del páncreas de los animales que recibieron TC presentaron mayor capacidad de inducir diabetes al ser inyectados en animales NOD-SCID, en comparación con los linfocitos T de los animales protegidos sólo con anti-CD3.

En otros experimentos, las células esplénicas de los ratones NOD sin tratamiento se inyectaron, aisladamente o con combinación con linfocitos T CD4⁺ o T CD4⁺CD25⁺ obtenidos de ratones NOD tratados, en animales NOD-SCID. Los linfocitos T CD4⁺ aislados de animales tratados con TC, no así con anti-CD3, confirieron protección contra la diabetes (60% en comparación con 22%; p = 0.016). La inoculación de linfocitos T CD4⁺CD25⁺, obtenidos de los animales sometidos a los dos tipos de tratamiento, confirieron mayor protección (de 80% a 90%) que la que se logró con la transferencia de sólo linfocitos T CD4⁺, probablemente porque la mayoría de los linfocitos CD4⁺CD25⁺ son linfocitos Treg

Foxp3⁺. Los resultados sugieren que la TC aumenta el número de linfocitos T específicos para la insulina, con propiedades reguladoras, en la subpoblación de linfocitos T CD4⁺.

La tolerancia inducida por la monoterapia con anti-CD3 está mediada por la síntesis de factor transformante de crecimiento beta (TGF-β). Por lo tanto, se evaluó la producción de TGF-β por los linfocitos T de los animales tratados con TC o con anti-CD3. La cantidad de linfocitos T productores de TGF-β aumentó sustancialmente luego del tratamiento con anti-CD3; igualmente la TC indujo una mayor síntesis de TGF-β por los linfocitos T CD4⁺ de los ganglios mesentéricos y del páncreas. En combinación con los resultados de otros estudios, el incremento significativo del TGF-β luego de la TC podría explicar, al menos en parte, porqué los linfocitos Treg inducidos por la TC se asocian con un mejor control de la diabetes.

Discusión

Diversos estudios previos de diabetes tipo 1 revelaron que la eficacia de los anticuerpos anti-CD3 es subóptima. Por este motivo, en el presente estudio los autores realizaron análisis preclínicos exhaustivos para determinar si el tratamiento con insulina por vía oral incrementa y prolonga la eficacia de la monoterapia con anti-CD3 en términos de la inducción de la remisión de la diabetes tipo 1. Los resultados indican que los AAI predicen la respuesta a la TC. Coincidentemente, añaden, en los análisis *post hoc* del *Diabetes Prevention Trial* (DPT-1), los enfermos con la concentración más alta de AAI fueron los que más se beneficiaron a partir del tratamiento con insulina por vía oral.

La administración de insulina exógena en los sujetos con diabetes tipo 1 puede inducir la formación de AAI, indistinguibles de los anticuerpos naturales, de modo tal que en los estudios es fundamental evaluar la presencia de estos anticuerpos al momento del diagnóstico y antes del tratamiento. Por su parte, en un estudio, la concentración más alta de AAI se correlacionó con mayor destrucción de las células beta; el fenómeno explicaría por qué los enfermos con las formas más agresivas de la enfermedad son los que mayor oportunidad tienen de responder a la TC. Además, los animales con la mejor respuesta tuvieron niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias después del tratamiento.

La administración de dosis altas de anti-CD3 siempre genera preocupación por los posibles efectos adversos; de allí que es fundamental conocer cuál es la dosis asociada con la mayor eficacia y seguridad. El presente estudio indica que la terapia simultánea con insulina oral permite reducir la dosis de anti-CD3 y lograr la remisión sostenida.

Numerosos trabajos clínicos indicaron que luego de una primera etapa de eficacia, la terapia con anti-CD3 invariablemente se asocia con recurrencia de la destrucción de las células beta en la mayoría de los enfermos, un fenómeno que también se produce en los pacientes que han sido sometidos a trasplante de islotes pancreáticos y que obedecería a la reactivación de los linfocitos Tem, cuando se reducen las dosis de los inmunosupresores.

En el modelo preclínico aplicado en esta ocasión se determinó si la combinación de anti-CD3 con insulina por vía oral se asocia con aumento de la eficacia y con menor riesgo de recurrencia de la diabetes. En conjunto, los hallazgos del trabajo y de ensayos previos en pacientes con diabetes tipo 1 sugieren que la recidiva de la enfermedad después del tratamiento de corta duración con anti-CD3 obedecería a la expansión de linfocitos Tem intrapancreáticos, específicos contra los islotes, cuyo porcentaje disminuyó en forma significativa cuando se administró insulina por vía oral en combinación con anti-CD3. El fenómeno, sin embargo, no



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

pudo atribuirse exclusivamente a la mayor proporción de linfocitos Treg totales; el efecto sinérgico de los tratamientos sólo se perdió cuando la administración de anti-CD3 no indujo la reducción transitoria de los linfocitos Tef en los ganglios linfáticos del páncreas.

El 60% a 80% de protección que se logró con la terapia con insulina por vía oral es el mejor efecto logrado hasta ahora con cualquier otro antígeno específico de los islotes, en combinación con los anticuerpos anti-CD3; además, fue posible reducir la dosis de estos anticuerpos en 6 a 13 veces. En los trabajos clínicos futuros, el abordaje *in silico* aplicado en esta oportunidad sería decisivo para determinar las condiciones óptimas de la terapia con autoantígenos, en términos de la inducción de tolerancia y no de inmunogenicidad. Además de la dosis, la vía de administración también es importante en este sentido.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que la combinación de insulina por vía oral con anticuerpos anti-CD3 en dosis bajas se asocia con eficacia mayor y más prolongada, sin comprometerse la seguridad del tratamiento. Los modelos *in silico* son una alternativa muy útil para identificar los marcadores predictivos de la respuesta; en este contexto, la presencia de títulos altos de AAI antes de la TC predijo una respuesta favorable a la TC con anti-CD3 más insulina por vía oral. Para que se produzca sinergismo, los anticuerpos anti-CD3 deben eliminar rápidamente y en forma selectiva los linfocitos Tef patogénicos activados e inducir la expansión de los linfocitos Treg específicos para la insulina, en respuesta a la administración de insulina por vía oral. De este modo es posible también controlar en forma prolongada la actividad de los linfocitos Tem, agregan finalmente los autores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130938

5 - El Significado de la Insulina para los Inmigrantes Hispanos con Diabetes Tipo 2 y sus Familias

Hu J, Amirehsani K, Wallace D, Letvak S

University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[The Meaning of Insulin to Hispanic Immigrants with Type 2 Diabetes and their Families]

Diabetes Educator 38(2):263-270, Mar 2012

Los inmigrantes hispanos con diabetes presentan una resistencia psicológica al uso de insulina que tendría que ver con la falta de información y comprensión del proceso de la enfermedad. Esto debe ser tenido en cuenta con el fin de brindar programas educativos tendientes a mejorar el cumplimiento terapéutico en esta población.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva en la cual se produce una reducción de la función de las células beta pancreáticas y de la secreción de insulina. Por lo tanto, la terapia con insulina puede ser necesaria para mantener el control glucémico y prevenir así las complicaciones asociadas con la enfermedad.

Las normativas actuales recomiendan un inicio temprano de la terapia con insulina, combinada con hipoglucemiantes orales, con el fin de mantener un valor de hemoglobina glucosilada menor del 7% en los adultos. Sin embargo,

muchos pacientes con diabetes no logran un automanejo efectivo de su enfermedad y sufren síntomas diarios y complicaciones a largo plazo. Esto es especialmente frecuente en el caso de los inmigrantes de origen hispano que residen en los Estados Unidos.

El rechazo al uso de insulina o el retraso en la iniciación de la terapia con esta droga ha sido denominado "resistencia psicológica a la insulina". Hasta el momento, se desconocen los factores asociados con este fenómeno. No obstante, se ha informado que las personas con diabetes tipo 2 con frecuencia refieren creencias negativas con respecto a la insulina, tales como restricciones en el estilo de vida, permanencia de la terapia (una vez iniciada, no se puede interrumpir), temor a la hipoglucemia, sentimientos de fracaso personal y temor a autoinyectarse, además de creer que el uso de la droga generará mayor preocupación en los familiares y amigos, y que significa un empeoramiento de la enfermedad.

Las minorías étnicas de los Estados Unidos (entre ellas, los hispanos) suelen presentar una mayor resistencia al uso de la insulina. En personas con diabetes tipo 2 no hispanas, se calcula que entre el 20% y el 53% presentan algún grado de resistencia, pero poco se ha investigado acerca de este tema específicamente en la población de origen hispano o en sus familias. La comprensión del significado de la utilización de insulina, tal como es percibido por los inmigrantes hispanos con diabetes y sus familiares o allegados, puede ayudar a superar barreras en el automanejo de la diabetes en esta población.

Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio con el fin de explorar las creencias acerca de la insulino terapia en una muestra de inmigrantes hispanos con diabetes tipo 2 y en los miembros de sus familias o allegados que residen en el sudeste de los Estados Unidos.

Métodos

La información utilizada para el presente trabajo fue extraída a partir de un estudio sobre automanejo de la diabetes llevado a cabo en una cohorte de inmigrantes mexicanos con diabetes tipo 2. El estudio incluyó personas que se autodefinían como hispanos, de 18 años o más, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que contaban con un familiar o allegado con voluntad de participar, y que tenían capacidad para hablar en español o en inglés. Se excluyó a las embarazadas, y a todo paciente con diagnóstico de diabetes tipo 1 o con deterioro cognitivo.

Los participantes concurren a un programa educativo sobre diabetes de 8 semanas de duración, especialmente diseñado para personas de origen hispano con diabetes tipo 2 y sus familiares o allegados. El estudio también incluyó la participación en tres grupos de discusión, modalidad que ofrece un diseño confiable y eficiente para la exploración de temas de investigación. Específicamente, los grupos de discusión permitieron a los participantes expresar sus percepciones, creencias y actitudes en relación con la insulina y su asociación con el automanejo de la diabetes.

En total, 43 personas de origen hispano con diabetes tipo 2 (n = 21) y sus familiares o allegados (n = 22) participaron de los grupos de discusión. Cada grupo estuvo integrado por 10 a 16 participantes. Se utilizó una guía de entrevista estructurada que incluyó una pregunta abierta inicial para explorar la percepción general de los participantes respecto de la insulina, seguida de preguntas más específicas sobre el tema.

Cada sesión duró entre 20 y 30 minutos. Todas las sesiones fueron grabadas y posteriormente sometidas a un análisis cualitativo.

Resultados

La edad promedio de los participantes era de 47 ± 12.31 años. La edad promedio de los pacientes con diabetes era de 51 ± 9.95 años, y la de los familiares o allegados, de 42 ± 12.98 años. La mayoría de los participantes (72.1%) eran de sexo femenino. El promedio de hemoglobina glucosilada de los pacientes con diabetes era de 8.56%, mientras que el de los familiares o allegados era de 6.35%. Más de la mitad de los participantes con diabetes tipo 2 estaban medicados con hipoglucemiantes orales (68.4%), y un tercio (31.6%) utilizaban insulina. Todos los participantes eran inmigrantes, el 83.3% provenían de México y habían estado viviendo en los Estados Unidos 15.5 años en promedio.

Las percepciones sobre la insulina fueron identificadas en los grupos de discusión, para luego ser analizadas, codificadas y clasificadas en tres temas principales:

1) percepciones negativas acerca de la terapia con insulina, 2) barreras para el tratamiento con insulina, y 3) experiencias positivas con el uso de insulina.

En el primer caso, tanto los participantes con diabetes como sus familiares y allegados expresaron percepciones negativas acerca del uso de la insulino terapia. Las percepciones negativas incluían la idea de que la insulina en sí misma puede llegar a matar o está asociada con muerte inminente; que el tratamiento con insulina causa temor, ya que es necesario en la etapa más avanzada de la diabetes; que la insulina es el peor tratamiento para la diabetes y debe ser utilizada sólo como último recurso, y que puede causar problemas de salud y lesiones en distintos órganos, particularmente ojos y riñón.

En cuanto al segundo tema principal, las barreras percibidas por los participantes para la insulino terapia incluyen la falta de practicidad del tratamiento (por ejemplo, necesidad de inyectarse, falta de accesibilidad a las jeringas, necesidad de llevar refrigerada la insulina cuando se está fuera del hogar, etc.) y la falta de apoyo familiar para el uso de la droga (los familiares desconocen el proceso de la enfermedad y a veces ejercen una influencia negativa sobre los pacientes para que éstos interrumpen el tratamiento).

Por último, a pesar de las percepciones negativas y las barreras relacionadas con la insulino terapia, hubo unos pocos participantes que refirieron experiencias positivas con el tratamiento. Específicamente, estos pacientes señalaron que la insulina los hace sentir mejor y que es un tratamiento más efectivo que los hipoglucemiantes orales.

Discusión

En el presente trabajo se exploraron las percepciones acerca de la utilización de insulina presentes en personas de origen hispano con diabetes tipo 2 y sus familiares o allegados. Las percepciones negativas y las barreras al tratamiento descritas constituyen un desafío para el éxito del automanejo de la diabetes en esta población. Si bien estas percepciones ya habían sido señaladas en poblaciones no hispanas, el estudio brinda una perspectiva única sobre la forma de percibir el problema que tienen los pacientes hispanos y sus familias.

Sin duda, el entendimiento que los familiares tienen sobre el proceso de la enfermedad y las creencias culturales acerca de la insulino terapia deben ser tenidos en cuenta en los programas educativos para pacientes hispanos con diabetes.

Las percepciones negativas sobre el uso de la insulina tienen que ver con la idea de que ésta es percibida como sinónimo de estadio avanzado de la enfermedad o de muerte inminente. Estas percepciones y temores podrían estar

relacionados con la antigua práctica de iniciar tardíamente el tratamiento con insulina, lo que era más común antes de la creación de los análogos de insulina de acción prolongada. Las creencias culturales acerca de que la droga es tóxica y se asocia con las complicaciones de la diabetes también pueden contribuir al rechazo de la insulino terapia.

En las poblaciones hispanas se ha encontrado un déficit de conocimientos sobre la diabetes y sus factores de riesgo. Muchos inmigrantes hispanos en los Estados Unidos pertenecen a un estrato socioeconómico desfavorable, lo que hace que tengan un acceso limitado a los servicios de salud, por lo que no siempre pueden contar con las opciones terapéuticas más novedosas.

A esto muchas veces se le suma la barrera idiomática y cultural, que también contribuye a la falta de información observada en esta población. En este sentido, lo descrito en el presente trabajo coincide con lo hallado en otros estudios, que señalaban que los factores socioeconómicos, culturales e idiomáticos constituyen barreras para el uso exitoso de la insulina en pacientes hispanos con diabetes tipo 2.

Asimismo, numerosos trabajos han sugerido que la educación para la diabetes en la población hispana debe ser brindada dentro de un contexto familiar. Tal como se describió en el presente estudio, la falta de apoyo familiar fue informada como un factor que influyó negativamente sobre la continuidad de la insulino terapia. Por lo tanto, promover el apoyo familiar es de fundamental importancia para superar barreras a la terapia con insulina en esta población.

Por último, a pesar de las actitudes y percepciones negativas sobre el uso de insulina, algunos participantes mencionaron experiencias positivas, probablemente debido a que recibieron información positiva de los profesionales de la salud. Por lo tanto, la educación sobre la diabetes en esta población no debe dejar de incluir los efectos positivos que ejerce la insulina en los pacientes con diabetes.

Conclusión

Superar los factores asociados con la resistencia psicológica a la insulina en los pacientes hispanos con diabetes tipo 2 es de fundamental importancia para mejorar la aceptación del tratamiento y prevenir retrasos en el inicio y para la continuidad de la terapia. Los hallazgos del presente trabajo indican que los participantes con diabetes y sus familiares o allegados tienen creencias erradas y temores con respecto a la utilización de insulina, los cuales tienen su origen, al menos en parte, en la falta de conocimientos sobre la enfermedad.

La educación para la diabetes dirigida a los pacientes y sus familias es de vital importancia para mejorar esta situación. Incluir a los miembros de la familia en los programas educativos y enfatizar el papel de la familia en el proceso de la enfermedad son factores relevantes para lograr un adecuado cumplimiento terapéutico.

La incorporación de familiares y allegados en estos programas es un componente cultural estratégico cuando se trabaja con pacientes de origen hispano. De todos modos, aún se requiere más investigación acerca de los conocimientos sobre la diabetes, las barreras de comunicación y los factores asociados con el sistema de salud que pueden tener relación con la resistencia psicológica a la insulina observada en inmigrantes hispanos de los Estados Unidos.

6 - Aplicación del *Mastery of Stress Instrument* en los Cuidadores de Niños con Reciente Diagnóstico de Diabetes Tipo 1: Identificación de la Necesidad de Mayores Intervenciones

Beck J, Lewis T, Copeland K y colaboradores

University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma, EE.UU.

[Use of the *Mastery of Stress Instrument* in Caregivers of Children Newly Diagnosed with Type 1 Diabetes: Identifying a Need for Further Intervention]

Diabetes Educator 38(2):280-288, Mar 2012

*Los educadores en diabetes pueden aplicar herramientas como el *Mastery of Stress Instrument* para la identificación de aquellos cuidadores de pacientes con diabetes tipo 1 que requieren educación adicional o intervenciones de servicio psicológico o social. Se postula que los cuidadores de 40 a 49 años podrían beneficiarse en forma especial con estos recursos.*

La diabetes tipo 1 es una de las principales enfermedades crónicas de niños y adolescentes. En el momento del diagnóstico, los cuidadores de estos pacientes deben aprender una gran cantidad de información en un período relativamente breve, con capacitación en las destrezas necesarias para un enfoque adecuado de la enfermedad (monitoreo de la glucemia, técnica de inyección, planificación de alimentos, entre otras). La educación diabetológica es un componente esencial de un programa integral de abordaje de la diabetes. A pesar de los avances en las intervenciones conductuales y psicosociales, aún se requieren recursos para identificar las familias con dificultades para un abordaje apropiado del estrés asociado con el cuidado de estos enfermos.

El *Mastery of Stress Instrument* (MSI) es un sistema diseñado para estimar el control logrado sobre la enfermedad y las intervenciones. Mientras que el estrés se define como la relación particular entre el individuo y su entorno, que es percibida como superior a sus recursos y amenazante para el bienestar, el dominio del estrés se concibe como la respuesta y el control logrado ante una circunstancia estresante. El MSI incluye tanto elementos para la evaluación del dominio como una escala de estrés. Este instrumento ha sido empleado en estudios con pacientes con diabetes tipo 2, en quienes se demostró congruencia entre los resultados y los datos reunidos. Asimismo, se comprobó en esos ensayos una correlación entre el puntaje en el MSI y las inquietudes de los pacientes. Por lo tanto, se advierte que el conocimiento acerca de la capacidad de control de un evento por parte de estos enfermos podría ser útil para definir futuras intervenciones. Sin embargo, no se dispone de información en términos de la utilización del MSI en los cuidadores de los niños con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico.

Pacientes y métodos

En el presente estudio participaron niños y adolescentes con diabetes tipo 1 de hasta 18 años y sus cuidadores principales, a quienes se les propuso la realización de un cuestionario acerca de la educación diabetológica inicial (fisiopatología, capacitación para el monitoreo de la glucemia, uso de insulina, metas de glucemia, tratamiento de la hiperglucemia y la hipoglucemia, recuento de hidratos de carbono, ejercicio). Se definió como cuidador principal al individuo identificado por el grupo familiar como responsable de la mayor parte de las decisiones y del

enfoque de la enfermedad. En forma independiente de las diferencias entre los distintos pacientes y sus grupos familiares, se estimó que el tiempo dedicado en forma inicial a la educación diabetológica involucraba 8 a 10 horas diarias durante algunos días, mientras que el resto de los contenidos educativos correspondía a las propuestas convencionales del programa *Diabetes Self-Management Education*.

El MSI incluyó cuatro escalas, en cada una de las cuales se contemplaron 15 preguntas con escalas de Likert. Estas escalas permitían evaluar la certeza, el cambio, la aceptación y el crecimiento, con un puntaje máximo de 75 puntos para cada una de ellas. Mientras que una puntuación de 240 puntos se asumía como indicadora control del estrés, un nivel inferior a 58 unidades se consideró como negación del estrés asociado con un evento.

Se obtuvieron además los datos demográficos de los pacientes y cuidadores, así como de la financiación de la atención profesional y de las internaciones por cetoacidosis diabética, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). La información disponible se procesó mediante pruebas estadísticas específicas.

Resultados

En total, 85 participantes completaron el estudio. Los pacientes se caracterizaban por una media de edad de 9.52 ± 4.02 años; el grupo estaba conformado por 17 niños de 0 a 5 años (media de HbA_{1c} a los 2 años de diagnóstico para 15 pacientes de 8.68% ± 1.32%), 44 niños de 6 a 12 años (promedio de HbA_{1c} para 33 pacientes de 8.56% ± 1.54%) y 24 sujetos de 13 a 19 años (media de HbA_{1c} para 16 pacientes de 9.15% ± 2.37%).

La cohorte de cuidadores incluía 74 mujeres y 11 varones, con una media de puntaje del MSI de 215.65 ± 50.12 puntos y 231.73 ± 23.63 puntos, en ese orden. Cuando se analizó el puntaje total en el MSI en función del grupo etario de los cuidadores, se verificó una puntuación de 244.08 ± 37.84 para los sujetos de entre 18 y 29 años, 222.84 ± 40.24 puntos para los cuidadores de 30 a 39 años, 182.80 ± 55.11 puntos para aquellos de 40 a 49 años y 241.42 ± 33.27 en caso de cuidadores no menores de 50 años. Mediante la aplicación de un modelo de regresión multivariado, se demostró que, en comparación con los cuidadores de 18 a 29 años, aquellos cuidadores de 40 a 49 años se vinculaban con puntajes significativamente menores en las subescalas de cambio, aceptación y crecimiento. Asimismo, los cuidadores de este grupo etario se caracterizaban por una peor puntuación en la escala de estrés (p = 0.016). No se advirtieron correlaciones significativas entre el puntaje MSI de los cuidadores y su nivel educativo o grupo étnico.

Por otra parte, en un modelo de análisis bivariado, se demostró que los cuidadores de sexo masculino presentaban mayores puntajes que las mujeres en la subescala de cambio (p = 0.0343). Si bien los puntajes de cuantificación del estrés eran más elevados en las mujeres, no se reconocieron diferencias de significación estadística en esta variable entre los cuidadores de uno u otro sexo.

Se destaca que el puntaje MSI no se correlacionó de forma significativa con la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de diabetes, la financiación de la prestación de salud, el nivel de HbA_{1c} después de dos años de evolución, las consultas al servicio de emergencias o las hospitalizaciones.



+ Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Discusión

Los expertos aseguran que los cuidadores principales de niños diabéticos del grupo etario de 40 a 49 años se caracterizaron por el nivel más bajo de dominio del estrés en términos de la educación diabetológica básica, con menor probabilidad de cambio, reducida aceptación y menor crecimiento. Del mismo modo, este subgrupo de cuidadores se asoció con los niveles más elevados de estrés.

Se reconoce que el estrés desencadena efectos fisiológicos y psicológicos relevantes en las personas de mediana edad; sin embargo, se admite la ausencia de bibliografía acerca de la vulnerabilidad de estos individuos ante el estrés en comparación con sujetos de otros grupos de edad. Mientras que en algunos estudios se señala que los adultos de edad avanzada experimentan mayor estrés y alta vulnerabilidad, en otros ensayos se han descrito resultados diferentes, que incluyen una probable mayor resiliencia de estos individuos en comparación con personas jóvenes.

Se postula que los cuidadores de 40 a 49 años parecen caracterizarse por diferentes respuestas en el enfoque del estrés en función del factor desencadenante, como la enfermedad de sus hijos. Se acota que, en la mediana edad, pueden surgir afecciones crónicas como la diabetes en los propios cuidadores o en sus padres de mayor edad. Por consiguiente, estos individuos pueden presentar vulnerabilidad personal ante la enfermedad, con incremento del estrés y reducción de su percepción del dominio de la situación.

En otro orden, sólo se reconocieron diferencias en función del sexo de los cuidadores en términos de la escala de cambio del MSI. Los varones presentaban mayores puntajes en relación con la voluntad de implementar cambios, definidos como la solución efectiva de un problema, con toma de decisiones y realización de acciones después del diagnóstico.

Del mismo modo, el nivel de estrés paterno fue relativamente reducido y relacionado con la conducta de los pacientes; se acota que la mayor magnitud del estrés en las mujeres había sido informada en estudios previos en los cuales se aplicaron otros sistemas de cuantificación.

En función de datos de estudios anteriores, se especula que las mujeres presentan mayor reactividad ante el estrés, atribuible a diferencias entre los sexos en relación con las respuestas de afrontamiento.

Se cita que el control metabólico es un marcador de la adaptación fisiológica ante una enfermedad crónica como la diabetes. Aunque se ha señalado en estudios previos una relación entre el estrés de los cuidadores y el control de la glucemia en niños y adolescentes con diabetes, en el presente ensayo no se verificó una repercusión sobre la concentración de HbA_{1c} después de dos años del diagnóstico.

Se propone la realización de nuevos ensayos en períodos más prolongados o con cohortes más numerosas para corroborar la potencial asociación entre el estrés y las variables como la HbA_{1c}, las consultas al servicio de emergencia o las internaciones por cetoacidosis diabética.

Conclusiones

Los investigadores aseguran que ciertos subgrupos de cuidadores de niños con reciente diagnóstico de diabetes podrían presentar mayores niveles de estrés con dificultades para la adaptación a la enfermedad. Los educadores en diabetes pueden aplicar herramientas como el MSI para la identificación de aquellos individuos con necesidad de educación adicional, mayor nivel de contactos

por vía telefónica o intervenciones de servicio psicológico o social. Dados los resultados obtenidos, se postula que los cuidadores de 40 a 49 años podrían beneficiarse con intervenciones de estas características.

 Información adicional en www.sicialud.com/dato/resiic.php/130945

Novedades seleccionadas

7 - Vinculan las Metaloproteinasas con los Síndromes de Limitación de la Motilidad Articular en Pacientes Diabéticos

Kaminska-Winciorek G, Deja G, Polanska J, Jarosz-Chobot P

International Journal of Clinical Practice 66(4):374-377, Abr 2012

La diabetes es una enfermedad sistémica crónica que desencadena numerosas complicaciones. La prevalencia de afección cutánea de la enfermedad se estima en 40%; en este contexto, los síndromes de limitación de la movilidad articular (SLMA) se describen en el 3% al 30% de los pacientes con diabetes tipo 1, con una menor incidencia en los individuos con diabetes tipo 2. Estas alteraciones suelen afectar las regiones interfalángicas y metacarpofalángicas de las manos. Pese a su elevada prevalencia, no se ha identificado con certeza el proceso patológico subyacente de los SLMA. Se postula que las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) desempeñan un papel relevante en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes, así como en la fibrosis cutánea de los pacientes con diabetes tipo 1.

En este estudio los autores se propusieron definir la participación de algunas MMP, como las gelatinasas tipo A y tipo B (MMP2 y MMP9, en ese orden) en la etiología y patogénesis de la artropatía diabética. Con este objetivo, se analizaron los datos de una cohorte de 41 niños y adolescentes con diabetes tipo 1 que se controlaban en una institución de referencia. Se obtuvo información acerca del examen físico, el tiempo de evolución de la enfermedad, el control metabólico, el requerimiento diario de insulina, la presencia de microalbuminuria o hipertensión y los niveles circulantes de MMP2 y MMP9, así como de sus factores tisulares inhibitorios (TIMP2 y TIMP9, respectivamente). El diagnóstico de SLMA se efectuó mediante la presencia de los signos clínicos de la enfermedad.

La media de edad de los pacientes era de 14.98 ± 3.03 años, con un promedio de evolución de la diabetes de 6.78 ± 3.21 años y un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 7.1%. De acuerdo con los investigadores, no se comprobó una correlación entre la aparición de SLMA y el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad de diagnóstico de la diabetes, el control metabólico y la dosis de insulina, así como entre estas variables y los niveles de MMP. Sin embargo, en el subgrupo de participantes con diagnóstico clínico de SLMA, se demostró la presencia de niveles circulantes significativamente mayores de MMP2, MMP9, TIMP2 y TIMP9 ($p < 0.001$ para todos los parámetros, en comparación con los pacientes sin SLMA).

Se cita que las MMP constituyen un grupo de enzimas que intervienen en el proceso de disolución y recambio de la matriz extracelular. Uno de los factores relevantes asociados con los niveles de la MMP consiste en la variabilidad genética de las regiones reguladoras de sus genes, dado que se han descrito diversos polimorfismos. Por otra parte, se señala que la hiperglucemia crónica es una variable asociada con el incremento de las concentraciones de estas enzimas en los sujetos con diabetes. En este sentido, en otros ensayos se han mencionado como factores de riesgo para la aparición de los SLMA en adolescentes diabéticos el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia

de complicaciones vasculares y el inadecuado control metabólico.

En el presente estudio, se reconocieron niveles de MMP significativamente superiores en los pacientes con SLMA en comparación con aquellos que no presentaban esta complicación; no obstante, no fue posible identificar una correlación entre los SLMA y los marcadores de afección microvascular o macrovascular. Si bien se admiten las limitaciones de este análisis, los expertos concluyen que, a pesar del apropiado control metabólico de estos enfermos, la SLMA se asoció con mayores concentraciones de MMP y sus factores inhibidores. Se postula así a los SLMA como un potencial marcador de un mayor riesgo de complicaciones en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/130925

8 - Debaten el Papel Patogénico de la Infección por Enterovirus en el Embarazo en Relación con la Diabetes Tipo 1 en los Descendientes

Viskari H, Knip M, Heikki H y colaboradores

Diabetes Care 35(6):1328-1332, Jun 2012

Se postula que los procesos que desencadenan la diabetes tipo 1 podrían comenzar, en algunos casos, durante la vida intrauterina. La exposición a ciertos factores ambientales durante el embarazo modularía el riesgo de la enfermedad en la descendencia. Entre esos factores se señalan algunos tóxicos, así como la vitamina D y las infecciones virales. En este contexto, tanto la rubéola congénita como las infecciones por enterovirus se han asociado con un probable aumento del riesgo de diabetes tipo 1. Si bien la vacunación contra la rubéola ha reducido el riesgo de las formas congénitas en muchos países, el papel de los enterovirus se considera aún potencialmente importante. Sin embargo, los resultados de los estudios disponibles son contradictorios, en el marco de la participación de pequeños grupos de pacientes con variaciones en los criterios de valoración.

En este ensayo se describen los resultados de una evaluación de 171 niños con diagnóstico de diabetes tipo 1 antes de los 11 años, en comparación con una cohorte de pacientes de control con similar edad, sexo, lugar y fecha de nacimiento y presencia de alelos de riesgo para la enfermedad para el sistema de histocompatibilidad HLA-DQ.

Se obtuvieron muestras de sangre materna durante el primer trimestre del embarazo, así como de sangre del cordón umbilical, para la determinación de anticuerpos específicos contra enterovirus (inmunoglobulina M contra echovirus 11 y los virus Coxsackie B3 y A16; inmunoglobulina G contra el virus Coxsackie B4). La prevalencia de genotipos de alto riesgo (DQB1*02-DQA1*05/DQB1*0302) fue del 33%,

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

mientras que la proporción de casos con genotipos de riesgo intermedio se estimó en 43%.

De acuerdo con los datos obtenidos, al considerar la totalidad de los enterovirus evaluados, se reconoció una prevalencia de anticuerpos positivos del 19.3% en las madres de niños con diabetes tipo 1, en comparación con una proporción del 12.0% en las madres de los participantes de control ($p = 0.038$). Esta diferencia estadísticamente significativa fue independiente de los grupos de riesgo definidos por el HLA o el sexo de los descendientes. Del mismo modo, la diferencia entre ambas cohortes no se correlacionó con la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1 ni con la edad materna al momento del parto.

Por otra parte, la detección de inmunoglobulina M materna contra los tres enterovirus durante el primer trimestre resultó significativamente más frecuente en las madres de niños diabéticos en comparación con lo observado en los sujetos de control ($p = 0.048$). Esta diferencia no se reconoció para las muestras de sangre de cordón o para las determinaciones de inmunoglobulina G.

Se destaca que las embarazadas con descendientes diabéticos se caracterizaron por una mayor proporción de marcadores de infección por enterovirus en relación con las mujeres con niños no diabéticos. No obstante, se señala que, si la infección materna por enterovirus constituyera un factor relevante de riesgo para la diabetes tipo 1 en la descendencia, debería esperarse una diferencia acentuada en la prevalencia de estas infecciones en las madres con niños diabéticos. La combinación de los resultados de la determinación de ambos tipos de inmunoglobulinas permitió observar una prevalencia aumentada en las embarazadas con descendientes con diabetes tipo 1. Sin embargo, la mayor frecuencia de infecciones en estas mujeres en comparación con las pacientes de control no se asoció con el genotipo HLA.

En el análisis conjunto de los datos, los expertos afirman que la infección por enterovirus no parece constituir un factor principal de riesgo para la aparición de diabetes tipo 1 en la descendencia, aunque podría desempeñar un papel en un subgrupo de pacientes, en coincidencia con lo informado en modelos previos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/130944

9 - Analizan los Requerimientos de Insulina en las Pacientes con Diabetes Tipo 1 con un Embarazo Gemelar

Callesen N, Ringholm L, Mathiesen E y colaboradores

Diabetes Care 35(6):1246-1248, Jun 2012

Sobre la base de la experiencia clínica, se ha sugerido que los embarazos gemelares requieren la duplicación de la dosis de insulina durante la fase final de la gestación en las mujeres con diabetes tipo 1, cuando se las compara con aquellas pacientes con embarazo de feto único. Sin embargo, no se dispone de estudios específicos de evaluación de los requerimientos de insulina en el contexto de la gestación múltiple.

En el presente ensayo retrospectivo se analizaron los datos de 15 embarazadas con diabetes tipo 1 que concurrieron a un centro de salud en un período de 11 años en el marco de un embarazo gemelar.

Se eligió como grupo control una cohorte de 108 embarazadas con diabetes tipo 1 y feto único, que consultaron en el mismo hospital en un período de tres años. Se reunió información acerca del peso corporal, los valores de hemoglobina glucosilada, la dosis de insulina y los ajustes en función del automonitoreo de glucemia, la presión arterial y la proteinuria, entre otros.

Según informan los autores, en las mujeres con diabetes tipo 1 con un embarazo gemelar se demostró un incremento de los requerimientos de insulina hasta la semana 8 de gestación, con posterior reducción entre las semanas 8 y 14. Este proceso fue sucedido de un acentuado aumento de la dosis de insulina entre las semanas 14 y 27. A partir de la semana 27, los requerimientos de la terapia insulínica permanecieron estables. En este sentido, se advirtió que la dosis de insulina desde la etapa previa al embarazo y hasta la semana 14 fue similar en las embarazadas con feto único y en aquellas con embarazo gemelar. En la etapa comprendida entre las semanas 14 y 27, la dosis total de insulina resultó significativamente superior en las mujeres con diabetes tipo 1 con embarazo gemelar ($p = 0.008$). Se advirtió que la mediana del incremento de los requerimientos totales de insulina durante la gestación aumentó un 103% en los embarazos gemelares, en comparación con un 71% en los embarazos de feto único. Esta diferencia era equivalente a un aumento de un 45% más elevado en la gestación múltiple, en relación con aquellas embarazadas con feto único ($p = 0.07$). Esta tendencia se consideró similar cuando los requerimientos se calcularon en función del peso corporal en vez de aplicar valores absolutos. Por otra parte, el peso placentario total fue un 74% superior en las mujeres con embarazo gemelar ($p < 0.001$), mientras que el peso sumado de ambos gemelos era un 45% mayor en comparación con el peso de los recién nacidos de los embarazos únicos.

Se presume que la diferencia en el incremento de la dosis de insulina descrita entre las semanas 14 y 27 podría vincularse con el mayor crecimiento total de ambos fetos y de la masa placentaria. El aumento total de la dosis fue un 45% mayor en los embarazos gemelares en comparación con los embarazos con feto único, en coincidencia con un incremento de la masa fetal (45%) y placentaria (74%) en estos casos.

Por consiguiente, se cita que las mujeres con diabetes tipo 1 con un embarazo gemelar requieren una probable disminución de la dosis de insulina en la etapa final del primer trimestre. El posterior incremento semanal descrito desde la semana 14 que puede duplicar el aumento informado en las embarazadas con feto único. A partir de la semana 27, suele verificarse un período de dosificación estable.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/130944

Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
A	¿Cuáles son los riesgos más destacados de la obesidad en las embarazadas?	A) Un mayor riesgo de cesárea. B) La mayor probabilidad de distocia de hombros. C) Un mayor riesgo de diabetes gestacional y después del embarazo. D) Todas son correctas.
1	¿Cuál de estas técnicas parece facilitar la aplicación de la terapia intensificada con dosis flexibles de insulina?	A) El uso de bombas de insulina. B) La aplicación de múltiples dosis diarias de insulina. C) La administración de insulina intranasal. D) Es similar en todos los casos.
2	¿Cuál es el fundamento de la utilización de células madre en pacientes con pie diabético e isquemia grave?	A) La inducción de la angiogénesis. B) La formación de fibroblastos. C) La síntesis local de tripsina. D) Todas son correctas.
3	¿Qué factores explicarían la resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1?	A) El índice de masa corporal. B) La grasa visceral. C) La hiperglucemia. D) Ninguno de ellos.
4	¿Cuál de los siguientes marcadores sería de utilidad para predecir la respuesta a la terapia combinada con anticuerpos monoclonales contra el CD3 e insulina por vía oral?	A) La presencia de títulos altos de autoanticuerpos contra la insulina. B) La presencia de títulos bajos de anticuerpos contra la insulina. C) El recuento absoluto de linfocitos T CD4+. D) El recuento absoluto de linfocitos B CD20+.
5	¿Cuál es el valor de hemoglobina glucosilada actualmente recomendado para ser alcanzado en adultos con diabetes?	A) Menor del 6%. B) Menor del 7%. C) Menor del 8%. D) Menor del 9%.
6	¿Cuál es el grupo etario en el cual los cuidadores de los niños diabéticos tipo 1 presentaron mayores niveles de estrés y dificultades más acentuadas para su enfoque?	A) Los menores de 25 años. B) Los mayores de 50 años. C) Los sujetos de entre 40 y 49 años. D) Aquellos de entre 30 y 40 años.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
A	Todas son correctas.	La obesidad durante el embarazo es un factor que influye en la mayor frecuencia de operación cesárea, distocia del hombro, infección, hipertensión crónica, preeclampsia, diabetes mellitus (durante y después del embarazo), neonatos con peso al nacer mayor de 4 000 g, anomalías fetales (principalmente defectos del tubo neural) y muerte fetal intrauterina.
1	El uso de bombas de insulina.	Se admiten las dificultades en la implementación de la terapia intensificada con dosis flexibles de insulina. No obstante, mientras que los usuarios de bombas de insulina parecen adaptarse con facilidad, no se describe el mismo fenómeno en los sujetos que utilizan múltiples inyecciones diarias de insulina.
2	La inducción de la angiogénesis.	La angiogénesis terapéutica es una alternativa de tratamiento en los individuos con arteriopatía periférica en quienes no puede llevarse a cabo la revascularización quirúrgica o por angioplastia. Es posible inducir angiogénesis por medio del uso de factores de crecimiento o células madre que incluyen precursores de células endoteliales y células mesenquimáticas de la médula ósea.
3	Ninguno de ellos.	A diferencia de lo que ocurre en los enfermos con diabetes tipo 2, ninguno de estos factores tendría una importancia decisiva en el estado de resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1.
4	La presencia de títulos altos de autoanticuerpos contra la insulina.	Un estudio reciente con modelos matemáticos <i>in silico</i> de ratones NOD reveló que la presencia de niveles altos de anticuerpos contra la insulina antes del diagnóstico predice la respuesta favorable a la terapia inmunológica combinada.
5	Menor del 7%.	Las normativas actuales recomiendan un inicio temprano de la terapia con insulina, combinada con hipoglucemiantes orales, con el fin de mantener un valor de hemoglobina glucosilada menor del 7% en adultos. Sin embargo, muchos pacientes con diabetes no logran un automanejo eficaz de su enfermedad y sufren síntomas diarios y complicaciones a largo plazo.
6	Los sujetos de entre 40 y 49 años.	Los cuidadores de niños diabéticos del grupo etario de 40 a 49 años se caracterizan por el nivel más bajo de dominio del estrés en términos de la educación diabética básica, con menor probabilidad de cambio, reducida aceptación y menor crecimiento.